

INDOLE DERIVATIVE

Publication number: JP4244061

Publication date: 1992-09-01

Inventor: OKADA TATSU; SAWADA KOZO; KAYAKIRI
NATSUKO; SAITO YUKI; TANAKA HIROKAZU;
HASHIMOTO SHINJI

Applicant: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO

Classification:

- International:

A61K31/40; A61K31/403; A61K31/404; A61K31/55;
A61P13/02; A61P15/00; A61P17/00; A61P43/00;
C07D209/04; C07D209/12; C07D209/14; C07D209/18;
C07D209/30; C07D403/10; C07D405/06; C07D413/10;
C07D417/10; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/55;
A61P13/00; A61P15/00; A61P17/00; A61P43/00;
C07D209/00; C07D403/00; C07D405/00; C07D413/00;
C07D417/00; [IPC1-7]: A61K31/40; A61K31/55;
C07D209/12; C07D209/14; C07D403/10; C07D405/06

- European:

C07D209/12; C07D209/14; C07D209/18; C07D403/10;
C07D413/10; C07D417/10

Application number: JP19910229864 19910521

Priority number(s): GB19900011335 19900521

Also published as:

EP0458207 (A2)
IE911641 (A1)
HU211637 (A9)
FI912375 (A)
EP0458207 (A3)
CA2042905 (A1)
EP0458207 (B1)
RU2045518 (C1)
PT97717 (B)
CN1030701C (C)
AU645560B (B2)

less <<

Report a data error here

Abstract of JP4244061

PURPOSE: To provide a new indole derivative useful for the treatment and prevention of testosterone-alpha-reductase-related diseases such as alopecia and prostaticism. **CONSTITUTION:** The compound of formula I [R<1> is carboxy or protected carboxy; R<2> is H, lower alkyl or halogen; R<3> is aryl, ar(lower) alkyl, etc.; A is lower alkylene or lower alkenylene for oxo-substitution; Q is carbonyl or lower alkylene; X is group of formula II (R<4> is H or lower alkyl; R<5> is H, lower alkyl, etc.); Y is lower alkylene; Z is lower alkylene, -O-, etc.], e.g. 4-[3-[3-[bis(4-isobutylphenyl)methylamino]-benzoyl]indol-1-yl]butyric acid. The compound can be produced by reacting a compound of formula III [Z' is O or group of formula IV (R<6> is H, lower alkyl, etc.)] with a compound of formula W<1>-R<3>-a (R<3>-a is ar(lower)alkyl, etc.; W' is acid residue) in a solvent (e.g. methanol) in the presence of a base (e.g. NaOH).

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

特開平4-244061

(43) 公開日 平成4年(1992)9月1日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/14		7329-4C		
A 6 1 K 31/40	ACV			
	AED	7475-4C		
	A E J			
31/55	ADA	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数7 (全 47 頁) 最終頁に続く

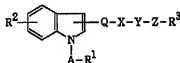
(21) 出願番号	特願平3-229864	(71) 出願人	000005245 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(22) 出願日	平成3年(1991)5月21日	(72) 発明者	岡田 達 つくば市並木4-13-1
(31) 優先権主張番号	9 0 1 1 3 3 5 . 8	(72) 発明者	澤田 弘造 つくば市吾妻1-602-301
(32) 優先日	1990年5月21日	(72) 発明者	茅切 奈津子 つくば市梅園2-5-4-506
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)	(72) 発明者	斉藤 由紀 つくば市竹園2-11-6-206
		(74) 代理人	弁理士 関 英男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドール誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 式:



〔式中、A-R¹ は-(CH₂)₃COOHなどであり、QはCOなどであり、Xはフェニレン又はフリレンであり、Yは低級アルキレンであり、Zは低級アルキレン、O又はNR⁴であり、R²は置換フェニル等である〕で示される化合物およびその塩、その製造法、ならびにそれを有効成分とするテストステロン5α-レダクタール阻害剤。

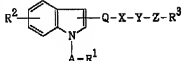
【効果】 本発明のインドール誘導体はヒトまたは動物における脱毛症、瘡瘍、前立腺症などのテストステロン5α-レダクタール阻害剤による治療または予防に有用である。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：



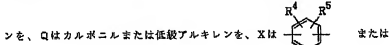
*【式中、R¹はカルボキシまたは保護されたカルボキシを、R²は水素、低級アルキルまたはハロゲンを、R³はそれぞれ適当な置換基を有していてもよいアリ

*

ールまたはアル（低級）アルキルまたは式 $-(CO)_n-N$ （式中、

$-N$ は窒素原子を含む複素環基を、nは0または1を示す）で表わされる

基を、Aはオキシで置換されていてもよい低級アルケニルまたは低級アルケニル



ンを、Qはカルボニルまたは低級アルケンを、Xは



（式中、R⁴は水素または低級アルキルを、R⁵は水素、低級ア

ルキルまたはY-Z-R³を示す。）を、Yは結合または低級アルケンを、Z

は低級アルケン、-O-または $-N$ （式中、R⁶は水素、低級アルキル、適

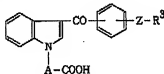
当な置換基を有していてもよいアル（低級）アルキルまたはアミノ保護基を示す。）で表わされる化合物およびその塩。

【請求項2】 R¹がカルボキシまたはエステル化されたカルボキシを、R²が低級アルキルで置換されていてもよいアリール；低級アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、エステル化されたカルボキシおよびアミド化されたカルボキシから選ばれる置換基1または2個以上で置換されていてもよいアル（低級）アルキル；5ないし6員の脂肪族複素単環カルボニルまたは不飽和縮合複素環基を、R⁶が水素、低級アルキル、低級アルキルで置換されていてもよいアル（低級）アルキルまたはアシルを示す請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 R¹がカルボキシ、低級アルコキシカルボニルまたはモノまたはジまたはトリフェニル（低級）アルコキシカルボニルを、R²が低級アルキルで置換されたフェニル、低級アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、モノまたはジまたはトリフェニル（低級）アルコキシカルボニル、モノまたはジ（低級）アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイルおよび低級アルキルフェニルカルバモイルから選ばれる置換基1ないし3

※個で置換されていてもよいモノまたはジまたはトリフェニル（低級）アルキル、ビバジルカルボニル、フェノキサジニル、フェノチアジニルまたは10、11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピニルを、R⁶が水素、低級アルキル、低級アルキルで置換されていてもよいモノまたはジまたはトリフェニル（低級）アルキルまたは低級アルコキシカルボニルを示す請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 式



【式中、R³は低級アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、フェニル（低級）アルコキシカルボニル、モノまたはジ（低級）アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイルおよび低級アルキルフェニルカルバモイルから選ばれる置換基1ないし2個で置換されていてもよいモノまたはジフェニル（低級）アルキルを、

Aは低級アルケンを、Zは低級アルケン、-O-または $-N$ （式中、R⁶

は水素、低級アルキルまたはフェニル（低級）アルキル物。

【請求項5】 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチ

3

ルフェニル) メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸、4-[3-[4-[ビス(4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸、4-[3-[4-[1-(4-イソブチルフェニル) エトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸および4-[3-[3-[2, 2-ビス(4-イソブチルフェニル) エチル] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸からなる群より選ばれる請求項4に記載の化合物。

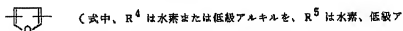
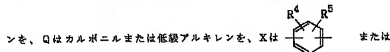
*

—ルまたはアル(低級)アルキルまたは式 $-(COO)_n-N$ (式中、

$-N$ は窒素原子を含む複素環基を、nは0または1を示す)で表わされる

基を、Aはオキシで置換されていてもよい低級アルキレ

ンまたは低級アルケニレ



ルキルまたはY-Z-R³を示す。)を、Yは結合また

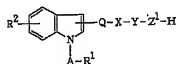
は低級アルキレンを、Z

は低級アルキレン、-O-または $-N$ (式中、R⁶は水素、低級アルキル、適

当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキルまたはアミノ保護基を示す。)で表わされる化合物またはその塩の製造法であって、

※ [式中、R¹、R²、A、Q、X、Yはそれぞれ上記定義の通りであり、Z¹

(1) 式



30

※

は-O-または $-N$ (式中、R⁶は水素、低級アルキルまたはアミノ保護基

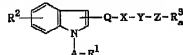
を示す)を示す]で表わされる化合物またはその塩を式



[式中、R³は適当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキルまたは

$-(COO)_n-N$ (式中、 $-N$ およびnはそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる基を、W¹は酸残基を示す]で表わ

される化合物またはその塩と反応させて、式

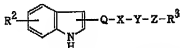


(式中、R¹、R²、R³、A、Q、X、Y、Zはそれぞれ上記定義の通りで

5

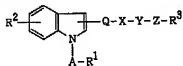
ある)で表わされる化合物またはその塩を得るか、

(2) 式



(式中、 R^2 、 R^3 、 Q 、 X 、 Y 、 Z はそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を式 $W^2 - A - R^1$

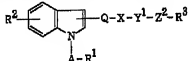
(式中、 R^1 、 A はそれぞれ上記定義の通りであり、 W^2 は酸残基を示す)で表わされる化合物またはその塩と 10 反応させて、式



*

[式中、 R^3 は上記定義の通りであり、 Z^2 は-O-または-N-(式中、

R^3 は上記定義の通りである)を示す]で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 Q 、 X 、 Y^1 、 Z^2 は※

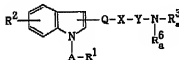
(式中、 R^1 、 R^2 、 R_a^6 、 A 、 Q 、 X 、 Y はそれぞれ上記定義の通りである

)で表わされる化合物またはその塩を式



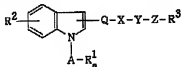
(式中、 R_a^3 、 W^1 はそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物ま

たはその塩と反応させて、式



(式中、 R^1 、 R^2 、 R_a^3 、 R_a^6 、 A 、 Q 、 X 、 Y はそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を得るか、 40 (式中、 R^2 、 R^3 、 A 、 Q 、 X 、 Y 、 Z はそれぞれ上

(5) 式



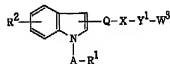
R_a^1 は保護されたカルボキシを示す)で表わされる化合物またはその塩をカル

ボキシ保護基脱離反応に付して、式

6

* (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 Q 、 X 、 Y 、 Z はそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を得るか、

(3) 式

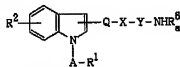


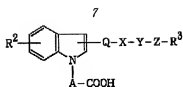
(式中、 R^1 、 R^2 、 A 、 Q 、 X はそれぞれ上記定義の通りであり、 W^3 は酸残基を、 Y^1 は低級アルキレンを示す)で表わされる化合物またはその塩を式 $H-Z^2-R^2$

R⁶

※それぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物ま 20 たはその塩を得るか、

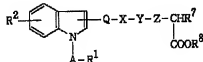
(4) 式



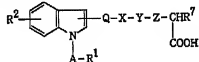


(式中、 R^2 、 R^3 、 A 、 Q 、 X 、 Y 、 Z はそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を得るか、

(6) 式

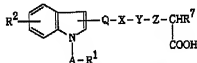


(式中、 R^1 、 R^2 、 A 、 Q 、 X 、 Y 、 Z はそれぞれ上記定義の通りであり、 R^7 は適当な置換基を有していてもよいアリールを、 R^8 はカルボキシ保護基を示す)で表わされる化合物またはその塩をカルボキシ保護基脱離反応に付して、式



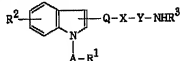
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 A 、 Q 、 X 、 Y 、 Z はそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を得るか、

(7) 式



、 R^6 はアミノ保護基を示す)で表わされる化合物またはその塩をアミノ保護

基脱離反応に付して、式



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 Q 、 X 、 Y はそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を得るか、



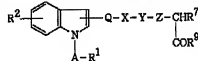
(式中、 R^6 は低級アルキル、適当な置換基を有していてもよいアルキル)

アルキルまたはアミノ保護基を、 W^4 は酸残基を示す)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 A 、 Q 、 X 、 Y 、 Z はそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩を式

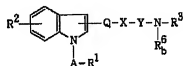
H-R^8

(式中、 R^8 は適当な置換基を有していてもよいアミノを示す)で表わされる化合物またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩と反応させて、式



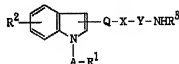
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^9 、 A 、 Q 、 X 、 Y 、 Z はそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を得るか、

(8) 式

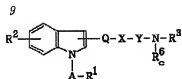


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 Q 、 X 、 Y はそれぞれ上記定義の通りであり

※(9) 式



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 Q 、 X 、 Y はそれぞれ上記定義の通りである)で表わされる化合物またはその塩を式

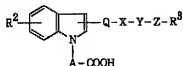


10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、A、Q、X、Yはそれぞれ上記定義の通り

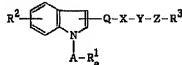
である)で表わされる化合物またはその塩を得るか、

(10)式



10

*



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、Q、X、Y、Zはそれぞれ上記定義の通りで

ある)で表わされる化合物またはその塩を得ることを特徴とする前記の製造法。

【請求項7】 請求項1に記載の化合物またはその塩を有効成分とするテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明はインドール誘導体およびその塩に関する。より詳しくは、テストステロン5 α -レダクターゼ阻害作用などの薬理活性を持つ新規インドール誘導体およびその塩、それらの製造法、ならびにそれらを有効成分とするテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤に関するものである。

30

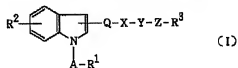
【0002】

【発明の目的】 従って、本発明の一つの目的はテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤として有用な新規インドール誘導体およびその塩を提供することである。本発明の他の一目的は前記インドール誘導体またはその塩の製造法を提供することである。本発明のさらなる一目的※

※は前記インドール誘導体またはその塩を有効成分として含有するテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤を提供することである。本発明のさらに他の一目的は、前記インドール誘導体またはその塩の、ヒトまたは動物における脱毛症、瘡瘡、前立腺症などのテストステロン5 α -レダクターゼ介在性疾患の治療または予防に有用なテストステロン5 α -レダクターゼ阻害剤などの医薬としての用途を提供することである。

【0003】

【発明の構成】 本発明のインドール誘導体は新規であつて、式(1)によって表わすことができる：



(式中、 R^1 はカルボキシまたは保護されたカルボキシを、 R^3 は水素、低級アルキルまたはハロゲンを、 R^2 はそれぞれ適当な置換基を有していてもよいアリ

ールまたはアル(低級)アルキルまたは式 $-(CO)_n-N$ (式中、

$-N$ は窒素原子を含む複素環系を、nは0または1を示す)で表わされる

基を、Aはオキソで置換されていてもよい低級アルキレ

ンまたは低級アルケニレ

11

12

ンを、Qはカルボニルまたは低級アルキレンを、Xは



または



(式中、R⁴は水素または低級アルキルを、R⁵は水素、低級アル

キルまたはY-Z-R³を示す。)を、Yは結合または低級アルキレンを、Z

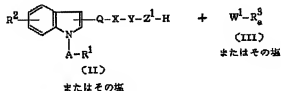
は低級アルキレン、-O-または-N-(式中、R⁶は水素、低級アルキル、適

当な置換基を有していてもよいアル(低級)アルキルまたはアミノ保護基を示す。)

[0004]

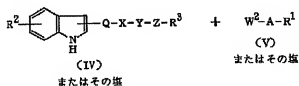
本発明によれば、目的化合物(1)およびその塩は下記の諸方法によって製造できる。

プロセス1



[0005]

プロセス2

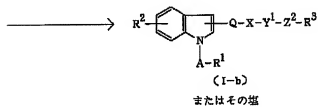
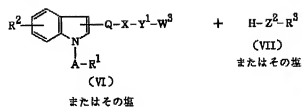


[0006]

13

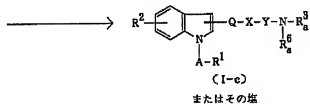
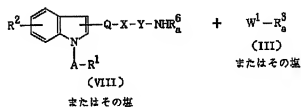
14

プロセス3



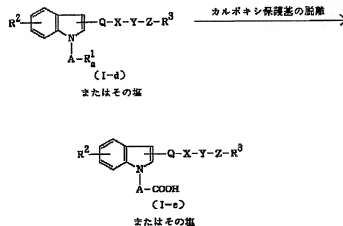
[0007]

プロセス4



[0008]

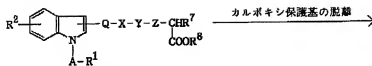
プロセス5



[0009]

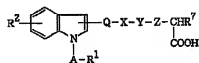
15
プロセス 6

16



(I-f)

またはその塩

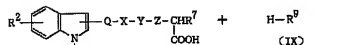


(I-g)

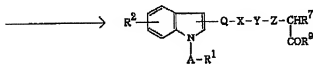
またはその塩

[0010]

プロセス 7



(I-g)

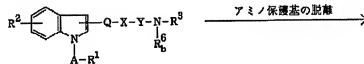
またはそのカルボキシ基における
反応性誘導体またはその塩またはそのアミノ基にお
ける反応性誘導体または
その塩

(I-h)

またはその塩

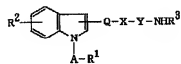
[0011]

プロセス 8



(I-i)

またはその塩



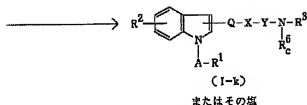
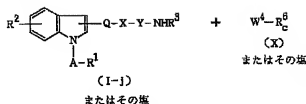
(I-j)

またはその塩

[0012]

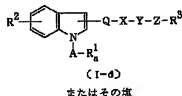
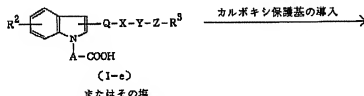
17
プロセス9

18



[0013]

プロセス10



【0014】上記各式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 Q 、 X 、 Y 、 Z はそれぞれ上記定義の通りであり、 R_a^1 は保護されたカルボキシを、 R_a^5 は適当な置換基を

有していてもよいアル（低級）アルキルまたは式 $-(\text{CO})_n-\text{N}$ （式中、

$-\text{N}$ 、 n はそれぞれ上記定義の通りである）で表わされる基を、 R_b^6 はア

ミノ保護基を、 R_c^6 は低級アルキル、適当な置換基を有していてもよいアル（低

級）アルキルまたはアミノ保護基を、 R^7 は適当な置換基を、 W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 はそれぞれ酸残基を、
基を有していてもよいアリールを、 R^4 はカルボキシ保、 Y^1 は低級アルキ
護基を、 R^5 は適当な置換基を有していてもよいアミノ*

を、 Z^1 は $-\text{O}-$ または $-\text{N}-$ （式中、 R_a^6 は水素、低級アルキルまたはア

ミノ保護基を示す）を、 Z^2 は $-\text{O}-$ または $-\text{N}-$ （式中、 R^6 は上記定義の通

りである）を示す。

50 【0015】化合物（I）の好適な塩は、慣用的な無毒

性の医薬として許容される塩であって、無機塩基との塩、たとえばアルカリ金属塩（たとえばナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など）、アルカリ土類金属塩（たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など）、アンモニウム塩など；有機塩基との塩、たとえば有機アミン塩（たとえばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩など）など；無機酸付加塩（たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩など）；有機カルボン酸またはスルホン酸付加塩（たとえば塩酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など）；塩基性または酸性アミノ酸（たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など）との塩などのごとき塩基との塩または酸付加塩を包含しうる。これらの中で好ましい例は酸付加塩である。

【0016】プロセス1ないし10中の化合物（I-a）ないし（I-k）、（I I）、（I I I）、（I V）、（V）、（V I）、（V I I）、（V I I I）、（I X）および（X）の塩については、これらの化合物の好適な塩の例としては目的化合物（I）で示したものと同一ものが挙げられる。

【0017】本明細書の前記および後記の記載における、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好適な例および実例を示せば、次の通りである。

【0018】「低級」なる語は、特に断わりのない限り、炭素原子数1〜6、好ましくは1〜4を意味するものである。

【0019】好適な「低級アルキル」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの炭素原子数1〜6の直鎖または分枝アルキル、好ましくは炭素原子数1〜4のものが挙げられる。

【0020】「ハロゲン」なる語はフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味する。好適な「低級アルキレン」はメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレンなどの直鎖または分枝二価低級アルカレンを意味し、それらはオキソで置換されていてもよい。

【0021】好適な「酸残基」としては、ハロゲン（たとえばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）、アシルオキシ（たとえばアセトキシ、トシルオキシ、メシルオキシなど）などを挙げることができる。

【0022】好適な「低級アルケニレン」は炭素原子数2〜6のものであり、ビニレン、プロペニレンなどを挙げることができる。

【0023】好適な「適当な置換基を有していてもよいアリール」は慣用の基であり、アリール（たとえばフェニル、ナフチルなど）、置換されたアリール、たとえ

ば、低級アルキルアリール（たとえばトリル、キシリル、メシチル、クメニル、イソブチルフェニルなど）、ハロアリール（たとえばクロロフェニルなど）などを挙げることができる。

【0024】好適な「適当な置換基を有していてもよいアル（低級）アルキル」は慣用の基であり、アル（低級）アルキル（たとえばトリチル、ベンズヒドリル、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなど）、置換されたアル（低級）アルキル、たとえば、上記の低級アルキル、上記のハロゲン、シアノ、カルボキシ、上記の保護されたカルボキシ、上記の適当な置換基を有していてもよいアリール、下記のアミド化されたカルボキシなどの置換基1ないし2個以上で置換されたアル（低級）アルキルなどを挙げることができる。上記に定義した「適当な置換基を有していてもよいアル（低級）アルキル」の具体例としては、メチルベンジル、イソブチルベンジル、メチルフェニルエチル、イソブチルフェニルエチル、メチルフェニルプロピル、イソブチルフェニルプロピル、メチルフェニルペンチル、イソブチルフェニルペンチル、ビス（メチルフェニル）メチル、ビス（プロピルフェニル）メチル、ビス（ブチルフェニル）メチル、ビス（イソブチルフェニル）メチル、ビス（クロロフェニル）メチル、（シアノ）（イソブチルフェニル）メチル、（カルボキシ）（イソブチルフェニル）メチル、（ベンジルオキシカルボニル）（イソブチルフェニル）メチル、（N,N-ジエチルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチル、（t-ブチルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチル、（フェニルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチル、（イソブチルフェニルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチルなどを挙げることができる。

【0025】好適な「アミノ保護基」は有機化学の分野で用いられる慣用の保護基であってもよく、低級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヒバロイル、ヘキサノイルなど）、低級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルなど）などのアシルを挙げることができる。

【0026】好適な「保護されたカルボキシ」としてはエステル化されたカルボキシ基を挙げることができる。

【0027】「エステル化されたカルボキシ」のエステル部分の好適な例としては、適当な置換基1ないし2個以上有していてもよい低級アルキルエステル（たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、t-ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル、1-シクロプロピルエチルエステルなど）、たとえば、低級アルカノイルオキシ（低級）アル

キルエステル【たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチルオキシメチルエステル、パレニルオキシメチルエステル、ビバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1（または2）-アセトキシエチルエステル、1（または2または3）-アセトキシプロピルエステル、1（または2または3または4）-アセトキシブチルエステル、1（または2）-プロピルオキシエチルエステル、1（または2または3）-プロピオニルオキシプロピルエステル、1（または2）-ブチルオキシエチルエステル、1（または2）-ブチルオキシエチルエステル、1（または2）-ビバロイルオキシエチルエステル、1（または2）-ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチルオキシメチルエステル、2-エチルブチルオキシメチルエステル、3、3-ジメチルブチルオキシメチルエステル、1（または2）-ベンタノイルオキシエチルエステルなど、低級アルカンシルポニル（低級）アルキルエステル（たとえば2-メチルエチルエステルなど）、モノ（またはジまたはトリ）-ハロ（低級）アルキルエステル（たとえば2-ヨードエチルエステル、2、2、2-トリクロロエチルエステルなど）、低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル（たとえばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、2-メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなど）、フタリジリデン（低級）アルキルエステル、（5-低級アルキル-2-オキソ-1，3-ジオキソール-4-イル）（低級）アルキルエステル【たとえば（5-メチル-2-オキソ-1，3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル、（5-エチル-2-オキソ-1，3-ジオキソール-4-イル）メチルエステル、（5-プロピル-2-オキソ-1，3-ジオキソール-4-イル）エチルエステルなど】など；低級アルケニルエステル（たとえばビバニルエステル、アリルエステルなど）；低級アルキニルエステル（たとえばエチニルエステル、プロピニルエステルなど）；適当な置換基を1個以上有していてもよいアル（低級）アルキルエステル（たとえばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェニルエステル、トリルエステル、ペンシドニルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3，4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3，5-ジ-tert-ブチルベンジルエステルなど）；適当な置換基を少なくとも1個以上有していてもよいアリールエステル（たとえばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、tert-ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど）；フタリジルエステルなどを挙げることができる。

上記のエステル化されたカルボキシの好適な例としては、低級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、tert-ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、1-シクロプロピルエトキシカルボニルなど）を挙げることができる。

【0028】好適な「カルボキシ保護基」は上記定義の「保護されたカルボキシ」のエステル部分であってもよく、低級アルキル（たとえばメチル、エチルなど）、アル（低級）アルキル（たとえばベンジルなど）などを挙げることができる。

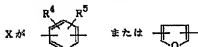
【0029】好適な「適当な置換基を有していてもよいアミノ」は製薬の分野で用いられる慣用のものであり、アミノ、モノまたはジ（低級）アルキルアミノ（たとえばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ブチルアミノ、tert-ブチルアミノなど）、アリールアミノ（たとえばフェニルアミノなど）、低級アルキルアリールアミノ（たとえばイソブチルフェニルアミノなど）などを挙げることができる。

【0030】好適な「窒素原子を有する複素環基」としては、窒素原子1ないし2個以上有する飽和または不飽和単環式または多環式複素環基を挙げることができる。特に好ましい複素環基としては、5または6員の脂肪族複素単環基（たとえばモルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなど）、不飽和縮合複素環基、たとえばジベンゾ（不飽和6または7員）複素単環基（たとえばフェノキサジン、フェノチアジン、10，11-ジヒドロ-5H-ジベンゾアゼピニルなど）などを挙げることができる。

【0031】好適な「アミド化されたカルボキシ」は適当な置換基を有していてもよいカルバモイルであってもよく、カルバモイル、モノまたはジ（低級）アルキルカルバモイル（たとえばメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイルなど）、低級アルキルアリールカルバモイル（たとえばイソブチルフェニルカルバモイルなど）などを挙げることができる。

【0032】特に、R¹、R²、R³、A、Q、X、Y、Zの好ましい例としては；R¹がカルボキシ；低級アルコキシカルボニル、より好ましくはC₁-C₄アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）など；またはアル（低級）アルコキシカルボニル、より好ましくはモノまたはジまたはトリフェニル（C₁-C₄）アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニルなど）、R²が水素；低級アルキル、より好ましくはC₁-C₄アルキル（たとえばメチルなど）；またはハロゲン（たとえばクロロな

(2)、R³ が低級アルキルで置換されていてもよいアリール、より好ましくはC₁ - C₄ アルキルで置換されたフェニル（たとえばイソブチルフェニルなど）；低級アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシおよびアミドに置かれたカルボキシからなる群より選ばれる置換基 1 ないし 3 個で置換されていてもよいアリール（低級）アルキル、より好ましくは低級アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、フェニル（低級）アルコキシカルボニル、モノまたはジ（低級）アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイルおよび低級アルキルフェニルカルバモイルからなる群より選ばれる基 1 ないし 2 個で置換されていてもよいモノまたはジまたはトリフェニル（低級）アルキル、最も好ましくは、(C₁ - C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、フェニル (C₁ - C₄) アルコキシカルボニル、モノまたはジ (C₁ - C₄) アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイルおよび (C₁ - C₄) アルキルフェニルカルバモイルからなる群より選ばれる基で置換されていてもよいモノまたはジまたはトリフェニル (C₁ - C₄) アルキル [たとえばベンジル、イソブチルベンジル、イソブチルフェニルベンジル、イソブチルフェニルプロピル、イソブチル



ル、より好ましくはC₁-C₂、アルキル（たとえばメチルなど）、R⁶は水素；低級アルキル、より好ましくはC₁-C₄、アルキル（たとえばメチルなど）；または低級アルキルまたは低級アルコキシカルボニルから選ばれた基で置換されていてもよいアル（低級）アルキルアミノ、より好ましくはC₁-C₄、アルキルベンジルアミノまたはN-C₁-C₄、アルコキシカルボニル-N-C₁-C₄、アルキルベンジルアミノ（たとえばイソブチルベンジルアミノ、N-tertブトキシカルボニル-N-イソブチルベンジルアミノなど）、Yが結合；または低級アルキレン、より好ましくはC₁-C₄、アルキレン（たとえばメチレンなど）および2が低級アルキレン、より好ましくはC₁-C₄、アルキレン（たとえばメチレンなど）；O；またはN-R⁶（式中、R⁶は水素；低級アルキル、好ましくはC₁-C₄、アルキル（たとえばメチル、エチルなど）；低級アルコキシカルボニル、好ましくはC₁-C₄、アルコキシカルボニル（たとえばtertブトキシカルボニルなど）；低級アルキルで置換されていてもよいアル（低級）アルキル、より好ましくは低級アルキルで置換されていてもよいモノまたはジまたはトリフェニル（低級）アルキル、最も好ましくはC₁-C₄、アルキルで置換されていてもよいモノまたはジまたはトリフェニル（C₁-C₈）アルキル（たとえばベンジル、イソブチルベンジルなど）である。

【0033】本発明の目的化合物（I）を製造するためのプロセス1ないし10を以下に詳細に説明する。

※ブチルフェニルベンチル、ビス（イソブチルフェニル）メチル、ビス（クロロフェニル）メチル、（シアノ）（イソブチルフェニル）メチル、（カルボキシ）（イソブチルフェニル）メチル、（ベンジルオキシカルボニル）（イソブチルフェニル）メチル、（N, N-ジエチルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチル、（テールカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチル、（フェニルカルバモイル）（イソブチルフェニル）メチル、（イソブチルフェニル）カルバモイル（イソブチルフェニル）メチルなど；⁷ または6員脂肪族複素単環カルボニル（たとえばピペリジルカルボニルなど）；または不飽和複素含酸素環基（たとえばフェノキサジニル、フェノチアジニル、1,0, 1,1-ジヒドロ-5-H-ベンゾ[*b*, *f*]アゼピニルなど）、Aがオキソで置換されていてもよい低級アルケン、より好ましくはオキソで置換されていてもよいC₁-C₄アルケン（たとえばエチレン、トリメチレン、オキソトリメチレンなど）または低級アルケニレン、より好ましくはC₂-C₄アルケニレン（たとえばプロペニルなど）、Qがカルボニルまたは低級アルケニレン、より好ましくはC₁-C₄アルケン（たとえばメレニルなど）、

〔式中 R^4 は水素；または低級アルキル〕

プロセス 1

目的化合物（Ⅰ-a）またはその塩は化合物（Ⅰ）またはその塩を化合物（ⅠⅠ）またはその塩と反応させることにより製造できる。この反応は、通常、アルコール（たとえばメタノール、エタノールなど）、ジクロロメタン、ベンゼン、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。この反応は、アルカリ金属水酸化物（たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属炭酸塩（たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アルカリ金属重炭酸塩（たとえば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど）、アルカリ金属水素化合物（たとえば水素化ナトリウム、水素化カリウムなど）、トリ（低級）アルキルアミン（たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど）、ピリジンまたはその誘導体（たとえばピコリン、ルチジン、4-メチルピコリン、ピリジンなど）、などの無機または有機塩基の存在下で行うことができる。反応温度は特に限定されず、冷却下、室温または加温ないし加熱下で反応を行うことができる。

【0034】プロセス2

目的化合物 (I) またはその塩は化合物 (I V) またはその塩を化合物 (V) またはその塩と反応させることによって製造することができる。この反応はプロセス 1 と実質的に同様に実施することができ、従って、この

反応の方式および条件（たとえば溶媒、反応温度など）としては、プロセス1で説明したものをそのまま挙げることができる。

【0035】プロセス3

目的化合物（I-b）またはその塩は化合物（VI）またはその塩を化合物（VII）またはその塩と反応させることによって製造することができる。この反応はプロセス1と実質的に同様にして実施することができ、従って、この反応の方式および条件（たとえば溶媒、反応温度など）としては、プロセス1で説明したものをま

【0036】プロセス4

目的化合物（I-c）またはその塩は化合物（VII）またはその塩を化合物（II）またはその塩と反応させることによって製造することができる。この反応はプロセス1と実質的に同様にして実施することができ、従って、この反応の方式および条件（たとえば溶媒、反応温度など）としては、プロセス1で説明したものをそのまま挙げるることができる。本反応は、R¹がカルボキシ基である場合、それが反応中あるいは本プロセスの後処理工程で保護される場合を、その範囲内に包

【0037】プロセス5

目的化合物（I-e）またはその塩は、化合物（I-d）またはその塩をカルボキシ保護基脱離反応に付すことによって製造できる。本脱離反応では、カルボキシ保護基脱離反応に用いられる全ての慣用的方法、たとえば加水分解、還元、ルイス酸を用いての脱離などを適用できる。カルボキシ保護基がエステルであるときは、加水分解またはルイス酸を用いての脱離によってそれを除去できる。加水分解は塩基または酸の存在下に行うのが好ましい。好適な塩基としては、たとえば、アルカリ金属水酸化物（たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ土類金属水酸化物（たとえば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなど）、アルカリ金属炭酸塩（たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アルカリ土類金属炭酸塩（たとえば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムなど）、アルカリ金属重炭酸塩（たとえば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど）、アルカリ金属酢酸塩（たとえば酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど）、アルカリ土類金属燐酸塩（たとえば燐酸マグネシウム、燐酸カルシウムなど）、アルカリ金属水素燐酸塩（たとえば水素燐酸二ナトリウム、燐酸水素二ナトリウムなど）などの無機塩基、トリアルキルアミン（たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど）、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-オン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-5などの有機塩基が挙げられる。塩基を用いての加水分解

は、水または親水性有機溶媒あるいはそれらからなる混合溶媒中で行われることが多い。好適な酸としては、有機酸（たとえば炭酸、酢酸、プロピオン酸など）および無機酸（たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸など）を挙げることができる。本加水分解は、通常、有機溶媒、水またはこれらからなる混合溶媒中で行う。反応温度は特に制限はなく、カルボキシ保護基の種類および脱離法に応じて反応温度を適宜選択すればよい。置換または無置換のアル（低級）アルキルエステルの脱離はルイス酸を用いる脱離が好ましく、化合物（I-g）またはその塩をルイス酸、たとえばトリハロゲン化硼素（たとえば三塩化硼素、三氟化硼素など）、テトラハロゲン化チタン（たとえば四塩化チタン、四臭化チタンなど）、テトラハロゲン化スズ（たとえば四塩化スズ、四臭化スズなど）、ハロゲン化アルミニウム（たとえば塩化アルミニウム、臭化アルミニウムなど）、トリハロ酢酸（たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など）など、と反応させることによって行う。この脱離反応は、カチオン捕捉剤（たとえばアニソール、フェノールなど）の存在下で行うことが好ましく、また、通常、ニトロアルカン（たとえばニトロメタン、ニトロエタンなど）、ハロゲン化アルキレン（たとえば塩化メチレン、塩化エチレンなど）、ジエチルエーテル、二硫化炭素、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。これらの溶媒はそれらからなる混合溶媒として用いてもよい。還元による脱離は、ハロ（低級）アルキル（たとえば2-ヨードエチル、2,2,2-トリクロロエチルなど）エステル、アル（低級）アルキル（たとえばベンジルなど）エステルなどの保護基の脱離に用いるのが好ましい。脱離反応に用いることのできる還元法としては、たとえば、金属（たとえば亜鉛、亜鉛-アルガムなど）またはクロム化合物の塩（たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど）と有機または無機酸（たとえば酢酸、プロピオン酸、塩酸など）との組合わせを用いる還元および慣用の金属触媒（たとえばパラジウム炭、ラネ-ニッケルなど）の存在下で行う常法の接触還元などを挙げることができる。反応温度はとくに限定されるものではないが、通常は、冷却下、周囲温度または加温下に反応を行う。

【0038】プロセス6

目的化合物（I-g）またはその塩は、化合物（I-f）またはその塩をカルボキシ保護基脱離反応に付すことによって製造することができる。この反応は、プロセス5と実質的に同様にして実施することができ、従って、この反応の方式および条件（たとえば塩基、酸、還元剤、触媒、溶媒、反応温度など）としては、プロセス5で説明したものをそのまま挙げるることができる。

【0039】プロセス7

目的化合物（I-h）またはその塩は、化合物（I-g）またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩を化合物（IX）またはそのアミノ基における

反応性誘導体またはその塩と反応させることによって製造することができる。化合物(IX)のアミノ基における反応性誘導体の好適な例としては、化合物(IX)とアルデヒドやケトンなどのカルボニル化合物との反応によって得られるシッフ塩基型のイミノ化合物またはその互変異性エナミン型の異性体；化合物(IX)とビス(トリメチルシリル)アセタミド、モノ(トリメチルシリル)アセタミド、ビス(トリメチルシリル)尿素などのシリル化合物との反応によって得られるシリル誘導体；化合物(IX)と三塩化燐やホスゲンとの反応によって得られる誘導体、その他を挙げることができる。化合物(I-g)のカルボキシ基における反応性誘導体の好適な例としては、酸ハライド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどを挙げることができる。反応性誘導*

メチル $[(CH_3)_2N=CH-]$ エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、P-

ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、P-ニトロフェニルチオエステル、P-クレスルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ビラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなどまたはN-ヒドロキシ化合物(たとえばN, N-ジメチルヒドロキシアミド、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシニミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど)とのエステルなどを挙げることができる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物(I-g)の種類に応じてこれらから適宜選択すればよい。本反応は、通常、水、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、アセトン、ジオキサソ、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒中で行われる。これらの慣用の溶媒は水との混合物として用いてもよい。本反応において、化合物(I-g)を遊離酸の形またはその塩の形で用いる場合は、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-4-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル)カルボジイミド；N, N'-ジエチルカルボジイミド；N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド；N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド；N, N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール)；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；トリアルキルホスファイト；ポリリン酸エチル；ポ

* 導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；置換された燐酸(たとえばジアルキル燐酸、フェニル燐酸、ジフェニル燐酸、ジベンジル燐酸、ハロゲン化燐酸など)、ジアルキル亜燐酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸(たとえばメタンスルホン酸など)、脂肪族カルボン酸(たとえば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバリン酸、草草酸、イソ草草酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など)または芳香族カルボン酸(たとえば安息香酸など)などの酸との混合酸無水物；対希酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性アミド；または活性エステル(たとえばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノ

リ燐酸イソプロピル；オキシ塩化燐(塩化ホスホリル)；三塩化燐；ジフェニルホスホリアジド；塩化チオニル；塩化オキサリル；ハロ燐酸低級アルキル(たとえばクロロ燐酸エチル、クロロ燐酸イソプロピルなど)；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩；水酸化2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウム分子内塩；1-(p-クロロベンゼン)スルホニルオキシ-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロ燐酸トリクロロメチル、オキシ塩化燐などと反応させて調製されるいわゆるピルスマイヤー試薬などを挙げることができる。本反応は、アルカリ金属重炭酸塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-ル(低級)アルキルモルホリン、N, N-ジ(低級)アルキルベンジルアミンなどの無機または有機の塩基の存在下で行うこともできる。反応温度はとくに限定されるものではないが、通常は、冷却ないし加温下に反応を行う。

【0040】プロセス8

目的化合物(I-j)またはその塩は、化合物(I-i)またはその塩をアミノ保護基脱離反応に付すことによって製造できる。この反応は、プロセス5と実質的に同様に実施することができる。従って、この反応の方式および条件(たとえば塩基、酸、還元剤、触媒、溶媒、反応温度など)としては、プロセス5で説明したものをそのまま挙げることができる。

【0041】プロセス9

目的化合物(I-k)またはその塩は、化合物(I-j)またはその塩を化合物(X)またはその塩と反応させることによって製造できる。この反応は、プロセス1と実質的に同様に実施することができる。従って、この反応の方式および条件(たとえば溶媒、反応温度など)としては、プロセス1で説明したものをそのまま挙げることができる。本反応は、R¹がカルボキシ基であ

29

る場合、それが反応中あるいは本プロセスの後処理工程で保護される場合をも、その範囲内に包含する。

【0042】プロセス10

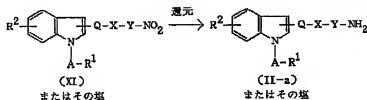
目的化合物 (I-d) またはその塩は、化合物 (I-e) またはその塩をカルボキシ保護基導入反応に付することによって製造することができる。この反応は、プロセス1と実質的に同様にして実施することができ、従って方法 A-(1)

30

て、この反応の方式および条件 (たとえば溶媒、反応温度など) としては、プロセス1で説明したものをそのまま挙げることができる。

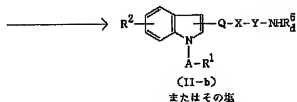
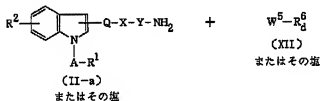
【0043】原料化合物 (I1)、(IV) および (V1) は新規であり、以下の方法で調製でき、これら方法の詳細は、下記の製造例または慣用の方法に示される。

【0044】



【0045】

方法 A-(2)

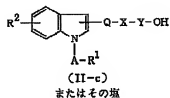
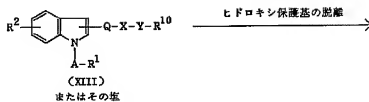


【0046】

31

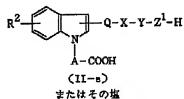
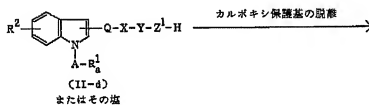
32

方法A-(3)



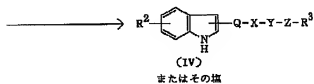
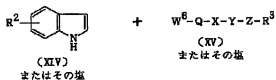
[0047]

方法A-(4)



[0048]

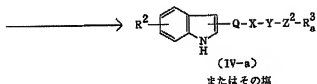
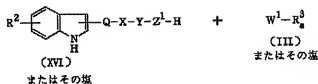
方法B-(1)



[0049]

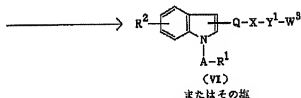
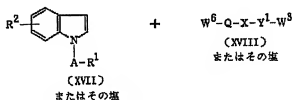
50

方法 B-(2)



[0050]

方法 C



[0051]

上記各式中、 R^1 、 R_a^1 、 R^2 、 R^3 、 R_a^3 、 R_a^6 、 A 、 Q 、 X 、 Y 、 Y^1 、

Z^1 、 Z^2 、 W^1 および W^3 はそれぞれ上記定義の通りであり、 R^1 は保護されたヒドロキシを、 W^6 および W^3 はそれぞれ酸残基を示す。方法 A、B および C は、慣用的方法で行われる。

[0052] 本発明の目的化合物 (I) は、常法により、たとえば抽出、析出、分別結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより、単離、精製できる。こうして得られた目的化合物 (I) は、常法によって、その塩に転換できる。

[0053] 本発明の目的化合物 (I) はテストステロン α レダクターゼ阻害剤として有用であり、テストステロン α レダクターゼ介在性疾患、たとえば、前立腺症、前立腺肥大、前立腺癌、脱毛、多毛 (たとえば、女性多毛など)、アンドロゲン性脱毛症 (または男性型禿

頭症)、瘰癧 (たとえば、尋常性瘰癧、面皰など)、その他の高アンドロゲン症などに有効である。

[0054] 目的化合物 (I) の有用性を説明するために、本発明の代表的化合物の薬理作用を下記に示す。

[1] 試験化合物

(1) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

(2) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]-2-メチルインドール-1-イル]酪酸

(3) 4-[3-[4-[ビス(4-イソブチルフェニル)メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

35

(4) 4-[3-[4-[1-(4-イソブチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

(5) 4-[3-[3-[2,2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

(6) 4-[3-[3-[10,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b,f]アゼピン-5-イルメチル]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

(7) 4-[3-[3-[5-ビス[4-イソブチルベンジル]アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸 2塩酸塩

【0055】 [2] ラットにおけるテストステロン5 α レダクターゼ阻害作用

試験方法

1) 材料

1, 2, 6, 7-³H-テストステロン (85-105 Ci/mmol): 1, 2, 6, 7-³H-テストステロン (85-105 Ci/mmol) は1, 2, 6, 7-³H-テストステロンとテストステロンの混合物で、

テストステロン1mmol当たり85-105 Ciの1, 2, 6, 7-³H-テストステロンを含み、ニューイングランドニュークリア (New England Nuclear)、ボストン、マサチューセッツ州、米国から購入。

アクアゾール・2 (アクアゾール・2ユニバーサル液体シンチレーションカクテル): 商標、ニューイングランドニュークリア (New England Nuclear)、ボストン、マサチューセッツ州、米国から購入。

11) 前立腺テストステロン5 α レダクターゼの調製
スプラーグ・ドーリー系成熟雄性ラット (7-8週齢) をジェラルダーテルで屠殺した。腹腔前立腺を切開剥離し、被膜を離し、それらを合わせた容積を数ミリリットルの氷冷媒A (0.32 Mスクロース、0.1 mMジチオスレイトール、20 mMリン酸ナトリウム、pH 6.5) 中で置換によって測定した。特に断わらない限りは、以下の手順はすべて0-4℃で実施した。前立腺の水を排出し、細かくきざんだ後、バイレックスガラスホモジナイザーを用いて3-4組織容積の媒質Aにホモジナイズした。ホモジネートを3000gで15分間遠心分離して分離した。生じた結晶小球を媒質Aに再懸濁した。懸濁液 (20-30 mg蛋白/ml) を-80℃で保存した。

111) テストステロン5 α レダクターゼアッセイ
反応液は総量565 μ lに1 mMジチオスレイトール、4.0 mMリン酸ナトリウムpH 6.5、5.0 mM NADPH、1, 2, 6, 7-³H-テストステロン/テストステロン (2.2 \times 10⁻⁹ M)、上記調製懸濁液 (0.8 mg蛋白) を含む。試験化合物を10 μ lの1

36

0%エタノールに加え、一方、対照試験管には同量の10%エタノールを加えた。酵素懸濁液を加えて反応を開始させた。37℃で30分間インキュベーション後に反応物を1 mlの酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相50 μ lをメルクシロカプラスチック板Kieselgel 60 F₂₅₄でクロマトグラフィーにより分析し、酢酸エチル: シクロヘキサノール (1: 1) を展開溶媒系として用いた。プラスチック板を風乾し、テストステロン部分と5 α ジヒドロテストステロン部分を切り取った。放射能をバックグランドシンチレーションカウンター (Packard TRICARB 4530) で用いて5 mlのアクアゾール・2中でカウントし、阻害率を計算した

【0056】 [3] 試験結果

化 合 物	I C ₅₀ (M)
(1)	5.5 \times 10 ⁻⁹
(2)	8.6 \times 10 ⁻⁹
(3)	3.5 \times 10 ⁻⁹
(4)	3.1 \times 10 ⁻⁹
(5)	7.4 \times 10 ⁻⁹
(6)	9.3 \times 10 ⁻¹⁰
(7)	3.7 \times 10 ⁻⁹

【0057】 治療または予防のための投与には、本発明の目的化合物 (1) を、活性成分としての該化合物を、経口、非経口投与または外用に適した有機または無機固体または液体試形剤などの医薬として許容しうる担体との混合物として含有する慣用的医薬製剤の形で用いる。医薬製剤は、錠剤、顆粒、散剤、カプセル剤などの固形状であってもよく、液剤、懸濁液、シロップ、乳剤、レモナーゲル、ローション剤などの液状であってもよい。必要ならば、上記製剤に、補助剤、安定化剤、湿潤剤、その他の常用添加剤、たとえば乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、蔗糖、トウモロコシ澱粉、タルク、ゼラチン、寒天、ベクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ脂、エチレンジリコールなどを配合してもよい。化合物 (1) の用量は、患者の年齢および状態、疾患または症状の種類、適用せんとする化合物 (1) の種類などによっても変動するが、一般には、1日当たり、0.1 mg〜約500 mgの範囲の量を患者1人当たり投与すればよい。諸疾患の処置に当って、本発明の目的化合物 (1) の平均1回量

37

を約0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.0mg、5.0mg、10.0mgとして用いられよ。

【0058】以下の製造例および実施例は、本発明を説明するために示したものである。

【0059】製造例1

3-ニトロベンゾイルクロライド (4.76g) のジクロロメタン (20ml) 溶液を塩化アルミニウム (3.42g) のジクロロメタン (50ml) 中懸濁液に25℃で加え、混合物を同温で1時間攪拌する。インドール (3.0g) のジクロロメタン (20ml) 溶液をこの混合物に25℃で加える。同温で1時間攪拌後、反応混合物を酢酸エチルと氷水の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、結晶性残留物を酢酸エチルから再結晶して、3-(3-ニトロベンゾイル) インドール (2.37g) を微赤色結晶として得る。母液をクロロホルムを溶剤溶媒とするシリカゲル (20g) カラムクロマトグラフィーで精製して、さらに3-(3-ニトロベンゾイル) インドール (0.277g) を結晶として得る。

NMR (CDCl₃ - CD₃OD, δ) : 7.21-7.35 (2H, m), 7.42-7.55 (1H, m), 7.68-7.79 (2H, m), 8.13 (1H, d, f-d, J=7.5Hz), 8.24-8.35 (1H, m), 8.40 (1H, d, f-d, J=7.5Hz), 8.60 (1H, d, f-d)

【0060】製造例2

3-(3-ニトロベンゾイル) インドール (2.09g)、4-プロモ酪酸エチル (1.614g) および炭酸カリウム (3.118g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) 中混合物を25℃で一晩攪拌する。反応混合物を酢酸エチルと1N塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水と食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、結晶性残留物を酢酸エチルとヘキサンの混合物から再結晶して、4-[3-(3-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 酪酸エチル (2.71g) を無色結晶として得る。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.20 (3H, t, J=7.5Hz), 1.22-2.40 (4H, m), 4.10 (2H, q, J=7.5Hz), 4.30 (2H, t, J=7.5Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, t, J=8Hz), 8.27 (1H, d, f-d, J=7.5Hz), 8.35-8.48 (2H, m), 8.68 (1H, d, f-d)

【0061】製造例3

4-[3-(3-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 酪酸エチル (1.60g)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (11ml) および1,4-ジオキサン (50ml) の混合物を25℃で14時間攪拌する。有機溶媒

38

を留去し、水溶液に1N塩酸 (20ml) を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。結晶性残留物を酢酸エチルとヘキサンの混合物から再結晶して、4-[3-(3-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 酪酸 (1.28g) を無色結晶として得る。

NMR (CDCl₃ - CD₃OD, δ) : 2.10 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=7.5Hz), 4.30 (2H, t, J=7.5Hz), 7.30-7.55 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.72 (1H, t, J=7.5Hz), 8.16 (1H, d, f-d, J=7.5Hz), 8.31-8.48 (2H, m), 8.65 (1H, d, f-d)

【0062】製造例4

4-[3-(3-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 酪酸 (1.20g)、10%パラジウム炭 (300mg)、メタノール (12ml) および1,4-ジオキサン (12ml) の混合物を水素雰囲気 (3気圧) 下25℃で45分間攪拌する。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、4-[3-(3-アミノベンゾイル) インドール-1-イル] 酪酸 (982mg) を黄色油状物として得る。

NMR (CDCl₃ - CD₃OD, δ) : 2.15-2.45 (4H, m), 4.32 (2H, t, J=7.5Hz), 6.97 (1H, m), 7.15-7.60 (6H, m), 7.72 (1H, s), 8.45 (1H, m)

【0063】製造例5

製造例1と同様にして下記の化合物を得る。

3-(4-ニトロベンゾイル) インドール

NMR (CDCl₃ - CD₃OD, δ) : 7.2-7.45 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.72 (2H, d, J=7.5Hz), 8.2-8.3 (1H, m), 8.31 (2H, d, J=7.5Hz)

【0064】製造例6

製造例2と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-(4-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ) : 1.20 (3H, t, J=7.5Hz), 2.2-2.4 (4H, m), 4.10 (2H, q, J=7.5Hz), 4.27 (2H, t, J=7.5Hz), 7.35-7.5 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8Hz), 8.35 (2H, d, J=8Hz), 8.4-8.5 (1H, m)

【0065】製造例7

製造例3と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-(4-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃ - CD₃OD, δ) : 1.8-2.

39

0 (2H, m), 2.15 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.12 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.1-7.25 (2H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.85 (2H, d, J=8 Hz), 8.10-8.15 (1H, m), 8.18 (2H, d, J=8 Hz)

【0066】製造例8

製造例4と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-(4-アミノベンゾイル)インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.20 (2H, 五重線, J=7.5 Hz), 2.33 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.36 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.75 (2H, d, J=8 Hz), 7.20-7.40 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 7.65-7.80 (1H, m), 7.70 (2H, d, J=8 Hz), 8.25 (1H, d, J=2, 8 Hz)

【0067】製造例9

イソプロピルトリフェニルホスホニウムヨウダイト (24.7 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 中懸濁液にカウムt-ブトキシド (7.1 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を25℃で20分間かけて加え、混合物を同温で30分間攪拌する。3-シアノベンズアルデヒド (5.0 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を0℃で20分間かけて加え、混合物を25℃で1時間攪拌する。混合物を酢酸エチルと1N塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。残留物をシリカゲル (200 g) クロマトグラフィーに付し、10%酢酸エチル-ヘキサンで溶出して、3-イソブチルペンゾニトリル (4.21 g) を微黄色油状物として得る。

【0068】製造例10

製造例9と同様にして下記の化合物を得る。

1-イソブチル-3-ニトロベンゼン

NMR (CDCl₃, δ): 1.88 (3H, d, J=1.5 Hz), 1.93 (3H, d, J=1.5 Hz), 6.30 (1H, s), 7.49-7.60 (2H, m), 7.95-8.13 (2H, m)

【0069】製造例11

3-イソブチルペンゾニトリル (5.80 g) のメタノール (50 ml) 溶液に10%パラジウム活性炭 (1 g) を加え、混合物を水素雰囲気 (3気圧) 下25℃で1時間攪拌する。触媒を濾去し、濾液を濃縮して、3-イソブチルペンゾニトリル (5.52 g) を微黄色油状物として得る。

40

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (6H, d, J=7.5 Hz), 1.70-1.98 (1H, m), 2.50 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.31-7.60 (4H, m)

【0070】製造例12

3-イソブチルペンゾニトリル (7.0 g) のトルエン溶液に1.5M水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン (88 ml) を25℃で30分間かけて加え、混合物を25℃で2時間攪拌する。1.5M水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン (30 ml) をさらに加え、混合物を25℃で1時間攪拌する。混合物をエーテル、塩化アンモニウム水溶液および1N塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (150 g) クロマトグラフィーに付し、トルエンとヘキサンの混合溶媒 (2:1) で溶出して、3-イソブチルベンズアルデヒド (4.72 g) を無色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (6H, d, J=7.5 Hz), 1.80-2.05 (1H, m), 2.58 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.35-7.50 (2H, m), 7.60-7.79 (2H, m), 10.00 (1H, s)

【0071】製造例13

1-イソブチル-3-ニトロベンゼン (4.57 g) のメタノール (50 ml) -6N塩酸 (14 ml) 溶液に10%パラジウム活性炭 (1 g) を加え、混合物を水素雰囲気 (3気圧) 下25℃で3時間攪拌する。溶媒を濾去し、濾液を濃縮する。残留物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去して、3-イソブチルフェニルアミン (3.98 g) を褐色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, CD₃OD, δ): 0.93 (6H, d, J=7.5 Hz), 1.75-2.05 (1H, m), 2.52 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.13-7.32 (3H, m), 7.32-7.55 (1H, m)

【0072】製造例14

3-イソブチルフェニルアミン (3.80 g) の48%臭化水素酸 (10 ml) 溶液に亜硝酸ナトリウム水溶液 (2.11 g, 2 ml) を10℃以下で20分間かけて加える。反応混合物を臭化第一銅 (7.3 g) の48%臭化水素酸 (5 ml) 溶液に25℃で加える。混合物を25℃で1時間攪拌後、ヘキサンで2回抽出する。抽出物を合わせ、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (150 g) クロマトグラフィーに付し、ヘキサンで溶出して、1-ブプロモ-3-イソブチルベンゼン (2.61 g) を無色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.92 (6H, d, J = 7.5 Hz), 1.72-1.98 (1H, m), 2.43 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.00-7.22 (2H, m), 7.22-7.43 (2H, m)

【0073】製造例15

1-ブromo-3-イソブチルベンゼン (3.16 g)、マグネシウム (1.08 g)、1, 2-ジプロモエタン (2.78 g) およびヨウ素 (10 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) に混合物を1.5時間還流する。混合物を25℃に冷却し、3-イソブチルベンズアルデヒド (2.40 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を25℃で加える。混合物を同温で1時間攪拌後、酢酸エチルと1N塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (200 g) クロマトグラフィーに付し、5%酢酸エチル-ヘキサンで溶出して、ビス (3-イソブチルフェニル) メタノール (2.90 g) を無色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.89 (12H, d, J = 7.5 Hz), 1.70-1.95 (2H, m), 2.46 (4H, d, J = 7.5 Hz), 5.80 (1H, s), 6.97-7.09 (2H, m), 7.09-7.30 (6H, m)

【0074】製造例16

ビス (3-イソブチルフェニル) メタノール (2.87 g) と塩化オキサル (1 ml) のジクロロメタン (10 ml) に混合物を25℃で2時間攪拌する。溶媒を留去し、油状残留物を蒸留に付して、ビス (3-イソブチルフェニル) クロロメタン (2.45 g) を微黄色油状物として得る。

b.p.: 150℃ (0.7 mmHg)
NMR (CDCl₃, δ): 0.89 (12H, d, J = 7.5 Hz), 1.70-1.95 (2H, m), 2.45 (4H, d, J = 7.5 Hz), 6.10 (1H, s), 7.02-7.14 (2H, m), 7.16-7.30 (6H, m)

【0075】製造例17

3-クロロホルミルプロピオン酸ベンジルをコハク酸水素ベンジル (1.96 g) および塩化オキサル (0.9 ml) から常法によって調製する。テトラヒドロフラン (20 ml) 中でフェノール (1.77 g) と水素化ナトリウム (鉱油中60%分散液、1.13 g) から調製したナトリウムフェノラートを上記の酸塩化物のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に0℃で加える。混合物を0℃で30分間攪拌後、酢酸エチルと1N塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (50 g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (1:10→1:5) で溶出して、コハク酸ベンジルフェニル (2.15 g) を無色結晶とし

て得る。

NMR (CDCl₃, δ): 2.64-2.96 (4H, m), 5.17 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.27-7.45 (8H, m)

【0076】製造例18

4- [2, 2-ビス (4-イソブチルフェニル) エチル] 安息香酸 (400 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に塩化オキサル (0.1 ml) とN, N-ジメチルホルムアミド (1滴) を0℃で加える。混合物を20℃で1時間攪拌後、濃縮して、塩化4- [2, 2-ビス (4-イソブチルフェニル) エチル] ベンゾイル (450 mg) を微黄色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (12H, d, J = 7.5 Hz), 1.70-1.95 (2H, m), 2.41 (4H, d, J = 7.5 Hz), 3.40 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.16 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.95-7.18 (10H, m), 7.90 (2H, d, J = 8 Hz)

【0077】製造例19

水酸化カリウム粉末 (168 g) のトルエン (300 ml) に懸濁液に4'-イソブチルアセトフェノン (52.9 g)、18-クラウン-6 (79 mg) およびヨウ化メチル (149 ml) を加える。混合物を70℃で2時間攪拌する。析出物を濾去し、濾液を濃縮する。残留する油状物を減圧蒸留に付して、2, 2-ジメチル-4'-イソブチルプロピオフェノン を無色油状物 (23.0 g) として得る。

b.p.: 100-105℃ (0.2 mmHg)

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (6H, d, J = 7 Hz), 1.36 (9H, s), 1.90 (1H, m), 2.50 (2H, d, J = 7 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8 Hz)

【0078】製造例20

塩化プロピニル (13.0 ml) を塩化アルミニウム (20.0 g) のジクロロメタン懸濁液に0℃で加える。混合物を0℃で1時間攪拌後、イソブチルベンゼン (23.6 ml) を加える。混合物を0℃で2時間攪拌し、氷水中に注ぐ。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留する油状物を減圧蒸留に付して、4'-イソブチルプロピオフェノン を無色油状物 (24.4 g) として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.92 (6H, d, J = 7 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7 Hz), 1.90 (1H, m), 2.53 (2H, d, J = 7 Hz), 3.00 (2H, q, J = 7 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8 Hz)

【0079】製造例21

水素化珪素ナトリウム (4.72 g) を2, 2-ジメチル-4'-イソブチルプロピオフェノン (22.7 g)

43

のイソプロピルアルコール(150ml)溶液に加える。混合物を50℃で2時間攪拌後、氷水に注ぐ。混合物を6N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、

2-ジメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)プロパノールを無色油状物(21.6g)として得る。
NMR(CDC1₃, δ): 0.90(6H, d, J=7Hz), 0.92(9H, s), 1.85(1H, m), 2.45(2H, d, J=7Hz), 4.38(1H, s), 7.08(2H, d, J=8Hz), 7.23(2H, d, J=8Hz)

【0080】製造例22

製造例21と同様にして下記の化合物を得る。

1-(4-イソプロピルフェニル)プロパノール(無色油状物)

NMR(CDC1₃, δ): 0.88(6H, d, J=7Hz), 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.6-2.0(3H, m), 2.47(2H, d, J=7Hz), 4.57(1H, t, J=7Hz), 7.13(2H, d, J=8Hz), 7.25(2H, d, J=8Hz)

【0081】製造例23

2,2-ジメチル-1-(4-イソプロピルフェニル)プロパノール(22.8g)と四臭化炭素(61.8g)のテトラヒドロフラン(250ml)中混合物にトリフェニルホスフィン(48.9g)を窒素雰囲気下0℃に加える。混合物を室温で6時間攪拌する。白色の固形物を濾去後、濾液を濃縮する。残留物にn-ヘキサン(250ml)を加え、析出物を濾去する。濾液を濃縮し、残留する油状物を減圧蒸留に付して、1-(1-ブromoネオペンチル)-4-イソプロピルベンゼンを無色油状物(10.3g)として得る。

b.p.: 120-125℃(0.2mmHg)

NMR(CDC1₃, δ): 0.90(6H, d, J=7Hz), 1.05(9H, s), 1.86(1H, m), 2.45(2H, d, J=7Hz), 4.85(1H, s), 7.05(2H, d, J=8Hz), 7.28(2H, d, J=8Hz)

【0082】製造例24

製造例23と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 1-(1-ブromoプロピル)-4-イソプロピルベンゼン

NMR(CDC1₃, δ): 0.90(6H, d, J=7Hz), 1.01(3H, t, J=7Hz), 1.7-2.0(1H, m), 2.0-2.4(2H, m), 2.45(2H, d, J=7Hz), 4.89(1H, t, J=7Hz), 7.11(2H, d, J=8Hz), 7.30(2H, d, J=8Hz)

(2) 2-ブromo-2-(4-イソプロピルフェニル)アセトニトリル

44

NMR(CDC1₃, δ): 0.90(6H, d, J=7Hz), 1.89(1H, m), 2.51(2H, d, J=7Hz), 5.50(1H, s), 7.21(2H, d, J=9Hz), 7.47(2H, d, J=9Hz)

(3) 2-ブromo-2-(4-イソプロピルフェニル)酢酸ベンジル

NMR(CDC1₃, δ): 0.90(6H, d, J=7Hz), 1.85(1H, m), 2.48(2H, d, J=7Hz), 5.20(2H, dd, J=11Hz), 5.38(1H, s), 7.12(2H, d, J=9Hz), 7.31(5H, s), 7.43(2H, d, J=9Hz)

【0083】製造例25

臭化メチルマグネシウムのエーテル(4ml)溶液を3-イソプロピルベンズアルデヒド(1.0g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に0℃で加える。混合物を0℃で30分間攪拌後、エーテルと1N塩酸との間で分配する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル(30g)クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒(1:10)で溶出し、1-(3-イソプロピルフェニル)エタノール(1.12g)を油状物として得る。

NMR(CDC1₃, δ): 1.50(3H, d, J=8Hz), 1.90(6H, d, J=8Hz), 1.78-2.00(1H, m), 2.48(2H, d, J=8Hz), 4.87(1H, q, J=8Hz), 7.00-7.32(4H, m)

【0084】製造例26

1-(3-イソプロピルフェニル)エタノール(1.1g)、トリフェニルホスフィン(3.24g)および四臭化炭素(4.09g)のエーテル(20ml)中混合物を25℃で1時間攪拌する。析出物を濾去し、濾液を濃縮して、1-(1-ブromoエチル)-3-イソプロピルベンゼン(1.49g)を油状物として得る。

NMR(CDC1₃, δ): 1.90(6H, d, J=8Hz), 1.75-1.98(1H, m), 2.04(3H, d, J=8Hz), 2.48(2H, d, J=8Hz), 5.20(1H, q, J=8Hz), 7.00-7.10(1H, m), 7.18-7.30(2H, m), 7.40-7.75(1H, m)

【0085】製造例27

3-ヒドロキシ安息香酸メチル(939mg)、1-(1-ブromoエチル)-3-イソプロピルベンゼン(1.49g)および炭酸カリウム(1.71g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)中混合物を25℃で一夜攪拌する。混合物をエーテルと1N塩酸との間で分配する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留物をシリカゲル

45

ル (30 g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (1:10) で溶出して、3- [1- (3-イソブチルフェニル) エチル] アンシ香酸メチル (1.45 g) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.85 (3H, d, J=8 Hz), 0.87 (3H, d, J=8 Hz), 1.65 (3H, d, J=8 Hz), 1.70-1.95 (1H, m), 2.46 (2H, d, J=8 Hz), 3.87 (3H, s), 5.34 (1H, q, J=8 Hz), 6.98-7.10 (2H, m), 7.13-7.30 (4H, m), 7.52-7.58 (2H, m)

[0086] 製造例28

1N水酸化ナトリウム水溶液 (6ml) を3- [1- (3-イソブチルフェニル) エトキシ] アンシ香酸メチル (1.40 g) の1, 4-ジオキサン (12ml) -メタノール (6ml) 溶液に加える。反応混合物を25℃で18時間攪拌後、エーテルと1N塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。結晶性残留物をヘキサンで洗浄して、3- [1- (3-イソブチルフェニル) エトキシ] アンシ香酸 (1.20 g) を無色結晶として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.84 (3H, d, J=8 Hz), 0.87 (3H, d, J=8 Hz), 1.67 (3H, d, J=8 Hz), 1.72-1.95 (1H, m), 2.46 (2H, d, J=8 Hz), 5.25 (1H, q, J=8 Hz), 7.00-7.34 (6H, m), 7.58-7.66 (2H, m)

[0087] 製造例29

インドール (11.7 g)、4-ブromo酸エチル (58.5 g) および炭酸カリウム (41.5 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (500ml) 中混合物を50℃で10時間加熱する。混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルと氷水の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (1kg) クロマトグラフィーに付し、メタノール-クロロホルム-ヘキサン (1:50:50) で溶出して、4- (1-インドリル) 酪酸エチル (2.85 g) を青色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 1.24 (3H, t, J=7 Hz), 2.0-2.4 (4H, m), 4.13 (2H, q, J=7 Hz), 4.22 (2H, t, J=7 Hz), 6.50 (1H, d, J=3 Hz), 7.0-7.3 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.5 Hz)

[0088] 製造例30

製造例1と同様にして下記化合物を得る。

(1) 5-クロロ-3- (3-ニトロベンゾイル) インドール

mp: 265-266℃

46

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.32 (1H, d, J=2.5, 8 Hz), 7.57 (1H, d, J=8 Hz), 7.86 (1H, t, J=8 Hz), 8.17-8.29 (3H, m), 8.41-8.50 (2H, m)

(2) 2-メチル-3- (3-ニトロベンゾイル) インドール
mp: 219-221℃ (分解)

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.48 (3H, s), 6.88-7.18 (3H, m), 7.29 (1H, d, J=8 Hz), 7.60 (1H, t, J=8 Hz), 7.95 (1H, d, d, J=8 Hz), 8.31 (1H, d, d, J=8 Hz), 8.46 (1H, d, d, J=8 Hz)

(3) 4- [3- (クロロメチル) ベンゾイル] インドール-1-イル]

酪酸エチル

mp: 87-88℃

NMR (CDCl₃, δ): 1.21 (3H, t, J=7 Hz), 2.1-2.4 (4H, m), 4.11 (2H, q, J=7 Hz), 4.26 (2H, t, J=7 Hz), 4.66 (2H, s), 7.3-7.7 (6H, m), 7.78 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.86 (1H, br, s), 8.4-8.5 (1H, m)

(4) 3- (3, 5-ジニトロベンゾイル) インドール
mp: 274-275℃

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.4-7.5 (2H, m), 7.58 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=4 Hz), 8.28 (1H, m), 8.83 (2H, d, J=2 Hz), 9.00 (1H, t, J=2 Hz)

(5) 3- (3-メトキシベンゾイル) インドール

NMR (DMSO-d₆, δ): 4.52 (3H, s), 6.92-7.02 (1H, m), 7.12-7.40 (6H, m), 7.63 (1H, s), 8.15-8.22 (1H, m)

(6) 3- (4-メトキシベンゾイル) インドール

mp: 203-205℃

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.70 (3H, s), 6.93 (2H, d, J=8 Hz), 7.00-7.19 (2H, m), 7.30-7.44 (1H, m), 7.67 (2H, d), 7.31 (1H, s), 8.02-8.15 (1H, m)

[0089] 製造例31

3- [2, 2-ビス (4-イソブチルフェニル) エチル] アンシ香酸 (1g) を塩化オキサリルを用いる常法によって塩化3- [2, 2-ビス (4-イソブチルフェニル) エチル] ベンゾイル (1.13 g) に変換する。インドール (0.918 g) テトラヒドロフラン (15ml) 溶液に3Mメチルマグネシウムブロマイド-エー

ル (3 ml) を 20℃ で加え、混合物を 20℃ で 1 時間攪拌する。この混合物に塩化 3- [2, 2-ビス (4-イソブチルフェニル) エチル] ベンゾイル (1.13 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を 20℃ で加える。混合物を同温で 1 時間攪拌後、1 N 塩酸と酢酸エチルの混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水、重炭酸ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (50 g) カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (20 : 1) で溶出して、3- [3- [2, 2-ビス (4-イソブチルフェニル) エチル] ベンゾイル] インドール (468 mg) を微赤色結晶として得る。

mp : 72-76℃

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J = 7.5 Hz), 1.67-1.92 (2H, m), 2.41 (4H, d, J = 7.5 Hz), 3.39 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.20 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.93-7.47 (14H, m), 7.61 (1H, d, J = 8 Hz), 8.35-8.47 (1H, m), 8.57 (1H, br. s)

【0090】製造例 32

インドール (366 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に 3 M メチルマグネシウムプロマイド-エーテル (1.5 ml) を 20℃ で加え、混合物を同温で 1 時間攪拌する。この混合物に塩化 4- [2, 2-ビス (4-イソブチルフェニル) エチル] ベンゾイル (450 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を 20℃ で加える。混合物を同温で 30 分間攪拌後、1 N 塩酸と酢酸エチルの混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水、重炭酸ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (10 g) カラムクロマトグラフィーに付して、ヘキサン-酢酸エチル (20 : 1) で溶出して、3- [4- [2, 2-ビス (イソブチルフェニル) エチル] ベンゾイル] インドール (90 mg) を無色結晶として得る。

mp : 157-160℃

NMR (CDCl₃, δ) : 0.87 (12H, d, J = 7.5 Hz), 1.72-1.95 (2H, m), 2.42 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.41 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.19 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.94-7.20 (11H, m), 7.25-7.46 (1H, m), 7.46-7.50 (1H, m), 7.59-7.72 (3H, m), 8.30-8.44 (1H, m), 8.61 (1H, s)

【0091】製造例 33

塩化オキサリル (562 mg) と N, N-ジメチルホルムアミド (0.57 ml) のジクロロメタン (10 ml) 中混合物を 25℃ で 1 時間攪拌する。混合物を -40℃ に冷却し、これに 3- [1- (3-イソブチルフェ

ニル) エトキシ] 安息香酸 (1.1 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を加える。反応混合物を同温で 1 時間攪拌後、ヘキサンと氷水の間で分配する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、塩化化合物を得る。メチルマグネシウムプロマイドのエーテル溶液 (3 M, 3.1 ml) をインドール (1.94 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に 25℃ で加える。反応混合物を 25℃ で 1 時間攪拌後、同温で塩化化合物のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加える。混合物を 25℃ で 1 時間攪拌後、酢酸エチルと 1 N 塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留物をシリカゲル (30 g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (10 : 1-4 : 1) で溶出して、3- [1- (3-イソブチルフェニル) エトキシ] ベンゾイル] インドール (650 mg) を油状物として得る

NMR (CDCl₃, δ) : 0.75-0.80 (6H, m), 1.60-1.90 (4H, m), 2.42 (2H, d, J = 8 Hz), 5.32 (1H, q, J = 8 Hz), 6.95-7.45 (12H, m), 8.16-8.30 (1H, m)

【0092】製造例 34

製造例 33 と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 3- [2, 3-ジメチル-4- [1- (4-イソブチルフェニル) エトキシ] ベンゾイル] インドール
NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.86 (6H, d, J = 8 Hz), 1.60 (3H, d, J = 8 Hz), 1.70-1.95 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.44 (2H, d, J = 8 Hz), 5.55 (1H, q, J = 8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 10 Hz), 7.10 (1H, d, J = 10 Hz), 7.16 (2H, d, J = 9 Hz), 7.18-7.30 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 9 Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 8.12-8.20 (1H, m)

(2) 3- [3- (10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-5-イルメチル) ベンゾイル] インドール

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.16 (4H, s), 5.06 (2H, s), 6.92 (2H, t, J = 8 Hz), 7.05-7.30 (8H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.65 (1H, dd, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, t, J = 8 Hz), 7.82 (1H, t, J = 1 Hz), 8.20-8.28 (1H, m)

【0093】製造例 35

4- [3- (3-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸エチル (0.5 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に水素化珪素ナトリウム (9.4 mmol)

g)と三弗化硼素エーテル錯体(0.485ml)を-25℃で加え、混合物を同温で2時間攪拌する。混合物を酢酸エチルと氷水の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を除去し、残留物をシリカゲル(25g)クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)で溶出して、4-[3-(3-ニトロベンジル)インドール-1-イル] 酪酸エチル(173mg)を黄色油状物として得る。

NMR(CDC1₃, δ): 1.24(3H, t, J=7.5Hz), 2.15(2H, q, J=7.5Hz), 2.30(2H, t, J=7.5Hz), 4.0-4.2(6H, m), 6.88(1H, s), 7.06(1H, t, J=7.5Hz), 7.21(1H, t, J=7.5Hz), 7.3-7.5(3H, m), 7.60(1H, d, J=7.5Hz), 8.05(1H, d, J=7.5Hz), 8.14(1H, br, s)

【0094】製造例36

製造例35と同様にして下記の化合物を得る。

3-(3-ニトロベンジル)インドール

mp:106-107℃

NMR(CDC1₃, δ): 4.23(2H, s), 6.99(1H, d, J=2Hz), 7.07(1H, dt, J=1.5, 7.5Hz), 7.20(1H, dt, J=1.5, 7.5Hz), 7.3-7.5(2H, m), 7.60(1H, d, J=7.5Hz), 8.0-8.2(1H, m), 8.05(1H, br, d, J=7.5Hz), 8.14(1H, br, s)

【0095】製造例37

製造例2と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 3-[3-(3-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル] プロピオン酸エチル

mp:102-103℃

NMR(CDC1₃, δ): 1.20(3H, t, J=7.5Hz), 2.88(2H, t, J=6Hz), 4.13(2H, q, J=7.5Hz), 4.53(2H, t, J=6Hz), 7.3-7.5(3H, m), 7.68(1H, s), 7.70(1H, t, J=7.5Hz), 8.4-8.5(2H, m), 8.62(1H, t, J=2Hz)

(2) 5-[3-(3-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル] 吉草酸エチル

mp:77-78℃

NMR(CDC1₃, δ): 1.23(3H, t, J=7.5Hz), 1.6-1.8(2H, m), 1.8-2.1(2H, m), 2.33(2H, t, J=7Hz), 4.09(2H, q, J=7.5Hz), 4.22(2H, t, J=7Hz), 7.3-7.5(3H, m), 7.58(1H, s), 7.71(1H, t, J=7.5Hz), 8.17(1H, dt, J=2, 7.5Hz), 8.4-8.5(2H, m), 8.65(1H, t, J=2Hz)

(3) 4-[5-クロロ-3-(3-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル

mp:111-113℃

NMR(CDC1₃, δ): 1.22(3H, t, J=7.5Hz), 2.10-2.28(2H, m), 2.32(2H, t, J=7.5Hz), 4.10(2H, q, J=7.5Hz), 4.25(2H, t, J=7.5Hz), 7.33(1H, dd, J=2.5, 8Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.56(1H, s), 7.72(1H, t, J=8Hz), 8.15(1H, diff-d, J=8Hz), 8.36-8.46(2H, m), 8.63(1H, diff-d)

(4) 4-[2-メチル-3-(3-ニトロベンゾイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル

mp:92-93℃

20 NMR(CDC1₃, δ): 0.76(3H, t, J=7.5Hz), 2.05-2.25(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.5Hz), 2.69(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.5Hz), 4.25(2H, t, J=7.5Hz), 7.00-7.28(3H, m), 7.41(1H, d, J=8Hz), 7.65(1H, t, J=8Hz), 8.10(1H, diff-d, J=8Hz), 8.40(1H, diff-d, J=8Hz), 8.58(1H, diff-d)

(5) 4-[3-(3,5-ジニトロベンゾイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル

mp:132-133℃

NMR(CDC1₃, δ): 1.23(3H, t, J=6Hz), 2.1-2.4(4H, m), 4.10(2H, q, J=7.5Hz), 4.32(2H, t, J=6Hz), 7.3-7.6(3H, m), 7.58(1H, s), 8.3-8.5(1H, m), 8.98(2H, d, J=2Hz), 9.20(1H, t, J=2Hz)

(6) 4-[3-(5-ニトロ-2-フロイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル

mp:97-98℃

NMR(CDC1₃, δ): 1.26(3H, t, J=7.5Hz), 2.2-2.5(4H, m), 4.16(2H, q, J=7.5Hz), 4.36(2H, t, J=6Hz), 7.3-7.6(5H, m), 8.47(1H, s), 8.5-8.6(1H, m)

(7) 4-[3-(3-メトキシベンゾイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR(CDC1₃, δ): 1.22(3H, t, J=7.5Hz), 2.15-2.40(4H, m), 3.

51

8.7 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.26 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.06-7.15 (1H, m), 7.30-7.48 (6H, m), 7.59 (1H, s), 8.39-8.49 (1H, m)

(8) 4-[3-(4-メトキシベンゾイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.08-2.38 (4H, m), 3.38 (3H, s), 4.10 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.23 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.92 (2H, d, J=8 Hz), 7.28-7.48 (3H, m), 7.58 (1H, s), 7.85 (2H, d, J=8 Hz), 8.32-8.45 (1H, m)

[0096] 製造例 38

3-(3-ニトロベンジル)インドール (280 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液, 66.6 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 中懸濁液に 0℃ で加える。混合物を 25℃ で 40 分間攪拌後、コハク酸ベンジルフェニル (316 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液を -40℃ で加える。反応混合物を 20 分間攪拌後、酢酸エチルと 1N 塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、粗製の結晶を熱イソプロピルエーテルで洗浄して、4-[3-(3-ニトロベンジル)インドール-1-イル]-4-オキソ酪酸ベンジル (364 mg) を得る。

mp: 100-101℃

NMR (CDCl₃, δ): 2.91 (2H, t, J=6 Hz), 3.24 (2H, t, J=6 Hz), 4.16 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.2-7.4 (9H, m), 7.48 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.61 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.11 (1H, d, J=8 Hz), 8.16 (1H, br, s), 8.44 (1H, d, J=8 Hz)

[0097] 製造例 39

塩化アルミニウム (3.3 g) を 4-[3-(3-メトキシベンゾイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル (3.0 g) のエタンチオール (10 ml) - ジクロロメタン (10 ml) 溶液に 0℃ で加え、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌する。溶媒を留去し、残留物に 1N 塩酸と酢酸エチルを加える。混合物を 25℃ で 30 分間攪拌する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (100 g) クロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、4-[3-(3-ヒドロキシベンゾイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル (2.65 g) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 1.22 (3H, t, J=

52

7.5 Hz), 2.22-2.38 (4H, m), 4.12 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.23 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.00-7.12 (1H, m), 7.28-7.48 (6H, m), 7.62 (1H, s), 8.35-8.46 (1H, m)

[0098] 製造例 40

製造例 39 と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-(4-ヒドロキシベンゾイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル

mp: 129-131℃

NMR (CDCl₃, δ): 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.08-2.40 (4H, m), 4.10 (2H, q, J=7.5 Hz), 6.91 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.25-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.30-8.42 (1H, m)

[0099] 製造例 41

ヨウ化亜鉛 (0.21 g) を 4-イソブチルベンズアルデヒド (6.5 g) とシアン化トリメチルシリル (5.0 g) の混合物に加える。混合物を室温で 30 分間攪拌後、酢酸エチルと 7% 塩酸との間で分配する。有機層を 7% 塩酸および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去して、2-ヒドロキシ-2-(4-イソブチルフェニル) アセトニトリルを黄色油状物として得る (8.15 g)。

NMR (CDCl₃, δ): 0.92 (6H, d, J=7 Hz), 1.87 (1H, m), 2.50 (2H, d, J=7 Hz), 5.50 (1H, s), 7.23 (2H, d, J=9 Hz), 7.42 (2H, d, J=9 Hz)

[0100] 製造例 42

2-ヒドロキシ-2-(4-イソブチルフェニル) アセトニトリル (7.35 g) を濃硫酸 (30 ml) に加える。混合物を 2 時間還流後、氷水 (100 ml) 中に注ぐ。有機層を酢酸エチル (20 ml) で抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留物を n-ヘキサンで結晶化して、2-ヒドロキシ-2-(4-イソブチルフェニル) 酢酸を白色固形物 (2.75 g) として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 7.34 (2H, d, J=9 Hz), 7.15 (2H, d, J=9 Hz), 5.22 (1H, s), 2.48 (2H, d, J=7 Hz), 1.85 (1H, m), 0.90 (6H, d, J=7 Hz)

[0101] 製造例 43

2-ヒドロキシ-2-(4-イソブチルフェニル) 酢酸 (3.8 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に炭酸カリウム (7.6 g) と臭化ベンジル (2.2 ml) を加える。混合物を室温で 4.5 時間攪拌し、氷水と 7% 塩酸中に注ぐ。有機層を酢酸エチルで

53

抽出し、重炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。残留する白色粉末をn-ヘキサンを用いて濾取して、2-ヒドロキシ-2-(4-イソブチルフェニル) 酢酸ベンジルを白色粉末(4.42g)として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (6H, d, J=7 Hz), 1.85 (1H, m), 2.47 (2H, d, J=7 Hz), 3.40 (1H, d, J=6 Hz), 5.10 (2H, dd, J=11 Hz), 7.1-7.4 (9H, m)

[0102] 製造例44

4-[5-クロロ-3-(3-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸エチル (2.00g)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (7.5ml)、メタノール (35ml) および1,4-ジオキサン (35ml) の混合物を25℃で6時間攪拌する。有機溶媒を留去し、水溶液に1N塩酸 (15ml) を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。結晶性残留物を熱エタノールで洗浄して、4-[5-クロロ-3-(3-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸 (1.77g) を無色結晶として得る。

mp: 198-200℃

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.06 (2H, m), 2.30 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.36 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.5, 8 Hz), 7.80 (1H, d, J=8 Hz), 7.91 (1H, t, J=8 Hz), 8.25-8.35 (3H, m), 8.45-8.55 (2H, m)

[0103] 製造例45

製造例44と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[2-メチル-3-(3-ニトロベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸

mp: 135-138℃

NMR (CDCl₃, δ): 2.08-2.25 (2H, m), 3.50 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.66 (3H, s), 4.26 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.00-7.30 (3H, m), 7.49 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.65 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.10 (1H, diff-d, J=8.0 Hz), 8.40 (1H, diff-d, J=8.0 Hz), 8.60 (1H, diff-d)

(2) 4-[3-(3-ヒドロキシベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.75-1.95 (2H, m), 2.00 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.97 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.65-6.77 (1H, m), 6.88-7.08 (5H, m), 7.13-7.23 (1H, m), 7.51

54

(1H, s), 8.00-8.08 (1H, m)

(3) 4-[3-(4-ヒドロキシベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸

mp: 180-182℃

NMR (CDCl₃, CD₃OD, δ): 2.10-2.40 (4H, m), 4.25 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.25-7.51 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.25-8.40 (1H, m)

[0104] 製造例46

製造例44と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 3-(3-アミノベンゾイル) インドール

NMR (DMSO-d₆, δ): 6.77 (1H, d, t, J=8.1 Hz), 6.90 (1H, dt, J=8.1 Hz), 6.98 (1H, t, J=1 Hz), 7.16 (1H, t, J=8 Hz), 7.20-7.35 (2H, m), 7.6-7.5 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.2-8.3 (1H, m)

(2) 3-[3-(3-アミノベンゾイル) インドール-1-イル] プロピオン酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 1.18 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.86 (2H, t, J=6 Hz), 4.10 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.49 (2H, t, J=6 Hz), 6.90 (1H, dt, J=7.5, 2.5 Hz), 7.1-7.4 (6H, m), 7.70 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

(3) 5-[3-(3-アミノベンゾイル) インドール-1-イル] 吉草酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.6-1.8 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=7 Hz), 4.11 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.18 (2H, t, J=7 Hz), 6.90 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.1-7.5 (6H, m), 7.62 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

(4) 4-[3-(3-アミノベンゾイル) -5-クロロインドール-1-イル] 酢酸

mp: 178-187℃

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.10-2.25 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.26 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.98 (1H, diff-d, J=8 Hz), 7.15-7.45 (5H, m), 7.70 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=2.5 Hz)

(5) 4-[3-(3-アミノベンゾイル) -2-メチルインドール-1-イル] 酢酸

mp: 138-154℃

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ): 2.00-2.20 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=7.

5 Hz), 2.55 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.70-7.00 (1H, m), 7.00-7.32 (5H, m), 7.32-7.45 (2H, m)

(6) 4-[3-(3-アミノベンジル) インドール-1-イル] 酢酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.13 (2H, m), 2.28 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.02-4.20 (4H, m), 6.54 (1H, dd, J=1.5, 7.5 Hz), 6.62 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.77 (1H, dd, J=1.5, 7.5 Hz), 6.82 (1H, s), 7.0-7.4 (4H, m), 7.52 (1H, d, J=7.5 Hz)

(7) 4-[3-(3,5-ジアミノベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.1-2.4 (4H, m), 4.09 (3H, t, J=7.5 Hz), 4.21 (2H, t, J=6 Hz), 6.21 (1H, t, J=2 Hz), 6.53 (2H, d, J=2 Hz), 7.2-7.5 (3H, m), 7.64 (1H, s), 8.3-8.5 (1H, m)

(8) 4-[3-(5-アミノ-2-フロイル) インドール-1-イル] 酢酸エチル

mp: 152-153°C

NMR (CDCl₃-CD₃OD, δ): 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.1-2.5 (4H, m), 4.15 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.27 (2H, t, J=6 Hz), 7.2-7.5 (5H, m), 7.97 (1H, s), 8.3-8.5 (1H, m)

(9) 4-[3-(3-アミノベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 1.23 (3H, J=7 Hz), 2.1-2.4 (4H, m), 4.10 (2H, q, J=7 Hz), 4.24 (2H, t, J=7 Hz), 6.90 (1H, dt, J=7.5, 2 Hz), 7.1-7.5 (6H, m), 7.62 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

[0105] 製造例47

4-[3-(3-ニトロベンジル) インドール-1-イル]-4-オキシ酢酸ベンジル (320 mg) の1,4-ジオキサン (6 ml) -メタノール (3 ml) 溶液に10%パラジウム活性炭 (60 mg) を加え、混合物を水素雰囲気 (3 気圧) 下25°Cで1.5時間振とうする。触媒を濾去し、濾液を濃縮する。粗製の結晶を熱クロロホルムと熱酢酸エチルで洗浄して、4-[3-(3-アミノベンジル) インドール-1-イル]-4-オキシ酢酸 (157 mg) を得る。

mp: 178°C

NMR (CD₃OD-CDCl₃, δ): 2.82 (2H, t, J=6 Hz), 3.22 (2H, t, J=6 Hz), 3.96 (2H, s), 6.6-6.8 (3H, m), 7.10 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.38 (1H, d, J=7.5 Hz)

[0106] 製造例48

4-[3-(3,5-ジアミノベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸エチル (1.99 g)、ジ-tert-ブチルジカルボネート (8.30 g) およびトリエチルアミン (0.165 g) のジクロロメタン (40 ml) 中混合物を12時間還流する。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルに溶解する。溶液を1N塩酸、水、重炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (120 g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) で溶出して、4-[3-(3,5-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ベンゾイル) インドール-1-イル] 酢酸エチル (2.34 g) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.52 (18H, s), 2.2-2.4 (4H, m), 4.12 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.26 (2H, t, J=6 Hz), 6.69 (2H, br. s), 7.3-7.5 (3H, m), 7.47 (1H, d, J=2 Hz), 7.76 (1H, s), 7.85 (1H, t, J=2 Hz), 8.4-8.5 (1H, m)

[0107] 製造例49

3-(3-アミノベンゾイル) インドール (1.2 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (12 ml) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (1.77 ml) およびビス(4-イソブチルフェニル) クロロメタン (1.92 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を25°Cで加え、混合物を同温で14時間静置する。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機層を水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留物をシリカゲル (50 g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとクロロホルムの混合溶媒 (1:2) で溶出して、3-[3-ビス(4-イソブチルフェニル) メチルアミノ] ベンゾイル インドール (1.25 g) を微黄色無定形粉末を得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (12H, d, J=8 Hz), 1.74-1.98 (2H, m), 2.46 (4H, d, J=8 Hz), 5.48 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=8 Hz), 6.98 (1H, s), 7.04-7.42 (14H, m), 8.40-8.48 (1H, m), 8.57 (1H, br. s)

[0108] 製造例50

ビス(4-クロロフェニル)メタノール(2.0g)および四氯化炭素(5.2g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液にトリフェニルホスフィン(4.2g)を加える。混合物を室温で1時間攪拌する。混合物を濾過後、溶媒を減圧下に除去する。残留物をn-ヘキサン(30ml)に溶解し、濾過する。濾液を濃縮し、残留物を減圧蒸留によって精製して、ビス(4-クロロフェニル)プロモetanを油状物(2.43g)として得る。

NMR(CDC1₃, δ): 6.20(1H, s), 7.2-7.4(8H, m)

[0109] 製造例51

製造例48と同様に下記化合物を得る。

(1) 4-[3-[3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸酐

NMR(CDC1₃, δ): 1.51(9H, s), 2.15-2.42(4H, m), 4.27(2H, t, J=7Hz), 7.30-7.55(7H, m), 7.64(1H, s), 7.83(1H, s), 8.40-8.50(1H, m)

(2) 4-[3-[3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸酐エチル

NMR(CDC1₃, δ): 1.22(3H, t, J=7Hz), 1.52(9H, s), 2.17-2.40(4H, m), 4.12(2H, q, J=7Hz), 4.26(2H, t, J=7Hz), 6.71(1H, br. s), 7.30-7.55(5H, m), 7.63-7.80(3H, m), 8.40-8.50(1H, m)

[0110] 製造例52

4-[3-[3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸酐(296mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液を水素化ヒナトリウム(62mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)中懸濁液に0℃で加える。混合物を20℃で1時間攪拌後、ヨウ化エチル(546mg)を加える。混合物を20℃で20時間攪拌後、酢酸エチルと0.1N塩酸との間で分配する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(4:1)で溶出して、4-[3-[3-(N-エチル-t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸酐エチル(220mg)を油状物として得る。

NMR(CDC1₃, δ): 1.14-1.28(6H, m), 1.48(9H, s), 2.13-2.38(4H, m), 3.73(2H, q, J=7Hz), 4.11(2H, q, J=7Hz), 4.27(2H, J=7Hz), 7.30-7.50(5H, m), 7.62-7.73(3H, s), 8.38-8.48(1

H, m)

[0111] 製造例53

製造例52と同様に下記化合物を得る。

4-[3-[3-(N-メチル-t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸酐メチル

NMR(CDC1₃, δ): 1.50(9H, s), 2.15-2.42(4H, m), 3.33(3H, s), 3.66(3H, s), 4.27(2H, t, J=7Hz), 7.30-7.52(5H, m), 7.56-7.70(2H, m), 7.76(1H, s), 8.40-8.50(1H, m)

[0112] 製造例54

4-[3-[3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸酐エチル(1.73mg)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を水素化ナトリウム(307mg)のテトラヒドロフラン(10ml)中懸濁液に0℃で加える。混合物を0℃で15分間攪拌後、ヨウ化メチル(1.64g)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を加える。混合物を0℃で2時間攪拌後、酢酸エチルと0.1N塩酸との間で分配する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(3:1)で溶出して、4-[3-[3-(N-メチル-t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸酐エチル(1.03g)を油状物として得る。

NMR(CDC1₃, δ): 1.22(3H, t, J=7Hz), 1.50(9H, s), 2.15-2.40(4H, m), 3.32(3H, s), 4.12(2H, q, J=7Hz), 4.27(2H, t, J=7Hz), 7.30-7.50(5H, m), 7.56-7.65(1H, m), 7.68(1H, s), 7.76(1H, s), 8.40-8.50(1H, m)

[0113] 製造例55

4-[3-[3-(N-エチル-t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸酐エチル(220mg)の1,4-ジオキサン(2ml)溶液に4N塩化水素-1,4-ジオキサン(2ml)を0℃で加え、混合物を20℃で1時間攪拌する。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、4-[3-[3-(N-エチルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸酐エチル(157mg)を油状物として得る。

NMR(CDC1₃, δ): 1.21(3H, t, J=7Hz), 1.30(3H, t, J=7Hz), 2.10-2.40(4H, m), 3.23(2H, q, J=7Hz), 4.10(2H, q, J=7Hz), 4.2

59

5 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6. 80-6. 90 (1H, m), 7. 10-7. 20 (2H, m), 7. 24-7. 50 (7H, m), 7. 63 (1H, s), 8. 40-8. 50 (1H, m)

【0114】製造例56

製造例55と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-(3-メチルアミノベンゾイル)インドール-1-イル] 酢酸メチル

NMR (CDCl₃, δ): 2. 12-2. 40 (4H, m), 2. 91 (3H, s), 3. 66 (3H, s), 4. 25 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6. 84-7. 94 (1H, m), 7. 13-7. 50 (6H, m), 7. 63 (1H, s), 8. 40-8. 50 (1H, m)

(2) 4-[3-(3-メチルアミノベンゾイル)インドール-1-イル] 酢酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 1. 21 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2. 10-2. 38 (4H, m), 2. 88 (3H, s), 4. 10 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4. 25 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6. 77-6. 87 (1H, m), 7. 07-7. 18 (2H, m), 7. 23-7. 50 (4H, m), 7. 62 (1H, s), 8. 40-8. 50 (1H, m)

【0115】製造例57

10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン (2. 44g) のテトラヒドロフラン (25ml) 溶液にカリウム t -ブトキシド (2. 02g) を0℃加える。混合物を同温で15分間攪拌後、3-(クロロメチル) 安息香酸メチル (3. 57g) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液を加える。混合物を25℃で1時間攪拌後、濃縮する。残留物を酢酸エチルと0. 1N塩酸との間で分配する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (40:1) で溶出して、3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-5-イルメチル) 安息香酸メチル (1. 10g) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 3. 24 (4H, s), 3. 39 (3H, s), 5. 00 (2H, s), 6. 80-6. 96 (2H, m), 7. 00-7. 15 (6H, m), 7. 30 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7. 66 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7. 83 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 8. 10 (1H, t, $J=1\text{Hz}$)

【0116】製造例58

1N酸化ナトリウム水溶液 (9ml) を3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-5-イルメチル) 安息香酸メチル (1. 06g) の1, 4-ジオキサン (25ml) -メタノール (15ml) 50

60

溶液に25℃で加える。混合物を25℃で3時間、次いで50℃で30分間攪拌する。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと0. 1N塩酸との間で分配する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-5-イルメチル) 安息香酸 (1. 01g) を粉末として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 3. 26 (4H, s), 5. 02 (2H, s), 6. 85-6. 96 (2H, m), 7. 00-7. 20 (6H, m), 7. 32 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7. 64 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7. 90 (1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 8. 17 (1H, t, $J=1\text{Hz}$)

【0117】製造例59

5-ニトロ-2-フランカルボン酸 (2. 0g) と塩化オキサリル (1. 4ml) から常法によって調製した塩化5-ニトロ-2-フロイルのジクロロメタン (10ml) 溶液を塩化アルミニウム (1. 78g) の懸濁液に25℃で加える。混合物を同温で30分間攪拌後、インドール (1. 49g) のジクロロメタン (15ml) 溶液を25℃で加える。混合物を25℃で1時間攪拌後、氷水中に注ぐ。析出物を濾過し、水、酢酸エチルおよび熱エタノールで洗浄して、3-(5-ニトロ-2-フロイル) インドール (1. 08g) を黄色粉末として得る。

mp: 311-312℃

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7. 2-7. 4 (2H, m), 7. 5-7. 5 (1H, m), 7. 61 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7. 85 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8. 2-8. 4 (1H, m), 8. 57 (1H, m)

【0118】製造例60

フェノキサジン (2. 20g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液にカリウム t -ブトキシド (2. 69g) を0℃で加える。混合物を同温で10分間攪拌後、3-(クロロメチル) 安息香酸メチル (2. 44g) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を加える。混合物を25℃で30分間攪拌後、濃縮する。残留物を酢酸エチルと0. 1N塩酸との間で分配する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (40:1-20:1) で溶出し、ヘキサンと酢酸エチルの混合物から再結晶して、3-(フェノキサジン-10-イルメチル) 安息香酸メチル (1. 12g) を結晶として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 3. 92 (3H, s), 4. 82 (2H, s), 6. 26-6. 35 (2H, m), 6. 65-6. 75 (6H, m), 7. 37-7. 56 (2H, m), 7. 90-8. 05 (2H, m)

【0119】製造例61

フェノチアジン (1.00 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にカリウム *t*-ブトキシド (61.7 mg) を0℃で加える。混合物を室温で20分間攪拌後、3- (クロロメチル) 安息香酸メチル (1.02 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加える。混合物を25℃で3時間攪拌後、カリウム *t*-ブトキシド (1.02 g) を加える。混合物を25℃で1時間攪拌後、濃縮する。残留物を酢酸エチルと0.1N塩酸との間で分配する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (40:1) で溶出し、3- (フェノチアジン-10-イルメチル) 安息香酸 *t*-ブチル (59.8 mg) を結晶として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 1.60 (9H, s), 5.13 (2H, s), 6.63 (2H, d, J=8Hz), 6.80-7.05 (4H, m), 7.12 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.25-7.50 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, broad, s)

【0120】製造例62

製造例28と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 3- (フェノキサジン-10-イルメチル) 安息香酸

NMR (CDCl₃ - CD₃OD = 1:1, δ): 4.84 (2H, s), 6.34 (2H, br. s), 6.65-6.75 (6H, m), 7.38-7.55 (2H, m), 7.92-8.06 (2H, m)

(2) 3- (フェノチアジン-10-イルメチル) 安息香酸

NMR (CDCl₃, δ): 5.16 (2H, s), 6.62 (2H, d, J=8Hz), 6.80-7.06 (4H, m), 7.12 (2H, dd, J=1, 8Hz), 7.33-7.68 (2H, m), 7.76-8.15 (2H, m)

【0121】製造例63

製造例33と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 3- [3- (フェノキサジン-10-イルメチル) ベンゾイル] インドール

NMR (DMSO-d₆, δ): 5.20 (2H, s), 6.56-6.88 (7H, m), 7.18-7.34 (2H, m), 7.46-7.75 (5H, m), 7.85 (2H, d, J=2Hz), 8.20-8.35 (1H, m)

(2) 3- [3- (フェノチアジン-10-イルメチル) ベンゾイル] インドール

NMR (CDCl₃ - CD₃OD = 1:1, δ): 5.23 (2H, s), 6.70-7.85 (17H, m), 8.32=8.40 (1H, m)

【0122】製造例64

4, 4'-ジクロロベンゾフェノン (2.51 g) のイソプロピルアルコール (15 ml) 溶液に水素化銅素ナトリウム (0.45 g) を加える。混合物を50℃で4時間攪拌後、希塩酸 (60 ml) 中に注ぐ。有機層を酢酸エチル (20 ml) で抽出し、水洗 (30 ml × 2) する。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去して、ビス (4-クロロフェニル) メタノール (2.50 g) を無色油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 5.70 (1H, s), 7.2-7.4 (8H, m)

【0123】実施例1

4- [3- (3-アミノベンゾイル) インドール-1-イル] 酪酸 (88.0 mg)、塩化ビス (4-イソブチルフェニル) メチル (1.03 g) およびジイソプロピルエチルアミン (0.945 g) のジクロロメタン (20 ml) 中混合物を25℃で一晩攪拌し、これに塩化ビス (4-イソブチルフェニル) メチル (170 mg) とジイソプロピルエチルアミン (86 mg) を加える。反応混合物を25℃で3時間攪拌後、冷1N塩酸中に注ぐ。有機層を分離し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を除去し、残留物をシリカゲル (100 g) クロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (50:1) で溶出し、ベンゼンから凍結乾燥して、4- [3- [3- [ビス (4-イソブチルフェニル) メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸 (82.0 mg) を微黄色粉末として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.89 (12H, d, J=7.5Hz), 1.85 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.28-2.50 (6H, m), 4.20 (2H, t, J=7.5Hz), 5.51 (1H, s), 6.78 (1H, br. d), 7.00-7.48 (15H, m), 8.45 (1H, m)

【0124】実施例2

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

4- [3- [4- [ビス (4-イソブチルフェニル) メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸 NMR (CDCl₃, δ): 0.92 (12H, d, J=7.5Hz), 1.2-1.9 (2H, m), 2.18 (2H, 五重線, J=7.5Hz), 2.38 (2H, t, J=7.5Hz), 2.45 (4H, d, J=7.5Hz), 4.22 (2H, t, J=7.5Hz), 5.54 (1H, s), 6.55 (2H, d, J=8Hz), 7.08 (2H, d, J=8Hz), 7.22 (2H, d, J=8Hz), 7.25-7.40 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.70 (2H, d, J=8Hz), 8.30 (1H, m)

【0125】実施例3

実施例1と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 3- [3- [3- [ビス (4-イソブチルフェニル

ル) メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル
 ル] プロピオン酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (12H, d, J=7 Hz), 1.16 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.84 (2H, m), 2.43 (4H, d, J=7 Hz), 2.80 (2H, t, J=7 Hz), 4.08 (2H, q, J=7 Hz), 4.41 (2H, t, J=7 Hz), 5.53 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.0-7.4 (6H, m), 7.10 (4H, d, J=8 Hz), 7.25 (4H, d, J=8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

(2) 5-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 吉草酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0.89 (12H, d, J=7 Hz), 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 1.7-2.0 (4H, m), 2.30 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.45 (4H, d, J=7 Hz), 4.0-4.2 (4H, m), 5.53 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.09 (4H, d, J=8 Hz), 7.25 (4H, d, J=8 Hz), 7.0-7.4 (6H, m), 7.46 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

(3) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]-5-クロロインドール-1-イル] 酪酸

mp: 150-152°C

NMR (CDCl₃, δ): 0.85 (12H, d, J=7.5 Hz), 1.70-1.95 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.43 (4H, d, J=7.5 Hz), 4.14 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.50 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=8 Hz), 6.95-7.04 (13H, m), 7.45 (1H, s), 8.41 (1H, s)

(4) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]-2-メチルインドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.85 (12H, d, J=7.5 Hz), 1.70-1.93 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.44-2.52 (9H, m), 4.19 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.49 (1H, s), 6.63-6.75 (1H, m), 6.92-7.55 (15H, m)

(5) 4-[3-[3-[ビス(3-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.78 (12H, d, J

=7.5 Hz), 1.50-1.82 (2H, m), 1.95-2.18 (2H, m), 2.18-2.40 (6H, m), 4.08 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.42 (1H, s), 6.61-6.78 (1H, m), 6.90-7.38 (15H, m), 8.28-8.40 (1H, m)

(6) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)アミノメチル]ベンジル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

10 NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (12H, d, J=7 Hz), 1.22 (3H, t, J=6 Hz), 1.82 (2H, m), 2.12 (2H, 五重線, J=6 Hz), 2.26 (2H, t, J=6 Hz), 2.42 (4H, d, J=7 Hz), 3.95 (2H, s), 4.0-4.2 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=6 Hz), 5.40 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.52 (1H, br. s), 6.62 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.76 (1H, s), 7.06 (4H, d, J=8 Hz), 7.22 (4H, d, J=8 Hz), 6.9-7.4 (4H, m), 7.48 (1H, d, J=7.5 Hz)

(7) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンジル]インドール-1-イル]-4-オキシ酪酸

30 NMR (CDCl₃, δ): 0.87 (12H, d, J=7 Hz), 1.82 (2H, m), 2.41 (4H, d, J=7 Hz), 2.86 (2H, t, J=6 Hz), 3.18 (2H, t, J=6 Hz), 3.88 (2H, s), 5.37 (1H, s), 6.40 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.46 (1H, br. s), 6.61 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.0-7.5 (13H, m), 8.40 (1H, d, J=7.5 Hz)

(8) 4-[3-[5-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]-2-フロイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

(9) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

40 NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (12H, d, J=7.5 Hz), 1.20 (3H, t, J=8 Hz), 1.85 (2H, m), 2.2-2.4 (4H, m), 2.45 (4H, d, J=8 Hz), 4.08 (2H, q, J=8 Hz), 4.18 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.52 (1H, s), 6.72 (1H, d, J=8 Hz), 7.0-7.5 (15H, m), 8.45 (1H, m)

(10) 4-[3-[3-[1-(4-イソブチルフェニル)エチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ): 8.43 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.0-7.4 (10H, m), 6.67 (1H, d, J=7.5 Hz), 4.52 (1H, q, J=7 Hz), 4.20 (2H, m), 2.43 (2H, d, J=7.5 Hz), 2.35 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 1.7-2.0 (1H, m), 1.51 (3H, d, J=7 Hz), 0.90 (6H, d, J=7.5 Hz)

(11) 4-[3-[4-[1-(4-イソブチルフェニル)エチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 醜酸

NMR (CDCl₃, δ): 8.30 (1H, m), 7.70 (2H, d, J=9 Hz), 7.51 (1H, s), 7.2-7.5 (5H, m), 7.10 (2H, d, J=9 Hz), 6.5-6.7 (2H, m), 4.56 (1H, q, J=7 Hz), 4.23 (2H, m), 2.45 (2H, d, J=7.5 Hz), 2.35 (2H, m), 1.7-2.0 (1H, m), 1.60 (3H, d, J=7 Hz), 0.87 (6H, d, J=7.5 Hz)

(12) 4-[3-[3-(シアノ)(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 醜酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 8.5-8.4 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.2-7.6 (10H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 5.50 (1H, s), 4.25 (2H, t, J=7 Hz), 4.05 (2H, q, J=7 Hz), 2.51 (2H, d, J=7 Hz), 2.2-2.4 (4H, m), 1.90 (1H, m), 1.18 (3H, t, J=7 Hz), 0.92 (6H, d, J=7 Hz)

(13) 4-[3-[3-(ベンジルオキシカルボニル)(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 醜酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (6H, d, J=7 Hz), 1.20 (3H, t, J=7 Hz), 1.85 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.46 (2H, d, J=7 Hz), 4.08 (2H, q, J=7 Hz), 4.15-4.3 (2H, m), 5.15 (2H, s), 5.17 (1H, s), 6.7-6.9 (1H, m), 7.1-7.5 (15H, m), 7.50 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

(14) 4-[3-[3-[ビス(4-クロロフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 醜酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 1.22 (3H, t, J=7 Hz), 2.0-2.4 (4H, m), 4.0-4.2 (4H, m), 5.52 (1H, s), 6.7-6.8 (1H, m), 6.95-7.1 (1H, m), 7.1-7.5 (14H, m), 8.4-8.5 (1H,

m)

(15) 4-[3-[3-(ベンジルオキシカルボニル)(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 醜酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.87 (6H, d, J=7 Hz), 1.82 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.44 (2H, d, J=7 Hz), 4.20 (2H, t, J=7 Hz), 5.17 (2H, s), 5.20 (1H, s), 6.2-6.3 (1H, m), 7.0-7.4 (15H, m), 7.49 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

[0126] 実施例4

4-[3-(3-アミノベンゾイル)インドール-1-イル] 醜酸エチル (1.0 g)、塩化p-イソブチルベンジル (1.56 g) および炭酸カリウム (1.18 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を100℃で2.3時間加熱する。塩化p-イソブチルベンジル (0.52 g) と炭酸カリウム (0.394 g) をさらに加え、混合物を100℃で30分間加熱する。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (100 g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (1:4→1:3) で溶出して、4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルベンジル)アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 醜酸エチル (1.06 g、化合物I) と4-[3-[3-(4-イソブチルベンジル)アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 醜酸エチル (184 mg、化合物II) を得る。

化合物I

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (12H, d, J=7 Hz), 1.20 (3H, t, J=7 Hz), 1.84 (2H, m), 2.10 (2H, 五重線, J=7 Hz), 2.23 (2H, t, J=7 Hz), 2.45 (4H, d, J=7 Hz), 4.0-4.2 (4H, m), 4.67 (4H, s), 6.92 (1H, b r, d, J=7.5 Hz), 7.0-7.5 (15H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

化合物II

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (6H, d, J=7 Hz), 1.21 (3H, t, J=7 Hz), 1.85 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.46 (2H, d, J=7 Hz), 4.10 (2H, q, J=7 Hz), 4.21 (2H, t, J=7 Hz), 4.35 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.1-7.5 (10H, m), 7.57 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

[0127] 実施例5

4-[3-(3-ヒドロキシベンゾイル)インドール-1-イル] 醜酸 (50.0 mg) のN, N-ジメチルホル

ムアミド (5 ml) 溶液を水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、136 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 中懸濁液に 25℃ で加える。混合物を 25℃ で 1 時間攪拌後、ビス (4-イソブチルフェニル) プロモメタン (1.11 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を 0℃ で加える。混合物を 25℃ で一夜攪拌後、酢酸エチルと 1N 塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (20 g) クロマトグラフィーに付し、2% メタノール-クロロホルムで溶出して、4- [3- [3- [ビス (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸 (120 mg) を無色結晶として得る。

mp: 154-156℃

NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (12H, d, J = 7.5 Hz), 1.70-1.95 (2H, m), 2.08-2.26 (2H, m), 2.34 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.44 (4H, d, J = 8 Hz), 4.20 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.26 (1H, s), 6.90-7.40 (15H, m), 7.44 (1H, s), 8.37-8.45 (1H, m)

[0128] 実施例 6

実施例 5 と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4- [3- [4- [ビス (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (12H, d, J = 7.5 Hz), 1.79-1.98 (2H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.30-2.50 (6H, m), 4.25 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.28 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.12 (4H, d, J = 8 Hz), 7.20-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8 Hz), 8.28-8.40 (1H, m)

(2) 4- [3- [4- [1- (4-イソブチルフェニル) エトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (6H, d, J = 7.5 Hz), 1.69 (3H, d, J = 7.5 Hz), 1.75-1.98 (1H, m), 2.12-2.32 (2H, m), 2.32-2.52 (4H, m), 4.29 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25-7.50 (5H, m), 7.89 (2H, d, J = 8 Hz), 8.30-8.42 (1H, m)

[0129] 実施例 7

4- [3- (3-ヒドロキシベンゾイル) インドール-1-イル] 酪酸エチル (984 mg)、2-プロモ-2- (4-イソブチルフェニル) 酢酸ベンジル (362 mg) およびジイソブチルエチルアミン (362 mg) のジクロロメタン (10 ml) 中混合物を 25℃ で 20 時間攪拌し、次いで 70 時間還流する。混合物を酢酸エチルと 1N 塩酸の間で分配する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留物をシリカゲル (20 g) クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (1:4) で溶出して、4- [3- [3- [ベンジロキシカルボニル] (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル (1.05 g) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.91 (6H, d, J = 7 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7 Hz), 1.75-1.98 (1H, m), 2.10-2.37 (4H, m), 2.48 (2H, d, J = 7 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, t, J = 7 Hz), 5.17 (2H, s), 5.75 (1H, s), 7.08-7.55 (17H, m), 8.40-8.50 (1H, m)

[0130] 実施例 8

実施例 7 と同様にして下記の化合物を得る。

4- [3- [4- [(ベンジロキシカルボニル) (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0.91 (6H, d, J = 7 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7 Hz), 1.88 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.50 (2H, d, J = 7 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7 Hz), 4.25 (2H, t, J = 7 Hz), 5.20 (2H, dd, J = 11 Hz), 5.37 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9 Hz), 7.2-7.5 (8H, m), 7.50 (2H, d, J = 9 Hz), 7.56 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 9 Hz), 8.40 (1H, m)

[0131] 実施例 9

3- [3- [2, 2-ビス (4-イソブチルフェニル) エチル] ベンゾイル] インドール (442 mg)、4-プロモ酪酸エチル (185 mg) および炭酸カリウム (360 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 中混合物を 20℃ で 4 時間攪拌する。4-プロモ酪酸エチル (185 mg) と炭酸カリウム (120 mg) を加え、混合物を 20℃ で 16 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルと 1N 塩酸の混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (20 g) カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンと酢

69

酸エチルの混合溶媒(10:1)で溶出して、4-[3-[3-[2, 2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル(480mg)を油状物として得る。

NMR(CDC1₂, δ): 0.82(12H, d, J=7.5Hz), 1.18-1.48(3H, m), 1.70-1.94(2H, m), 2.15-2.50(8H, m), 3.45(2H, d, J=7.5Hz), 4.00-4.35(5H, m), 6.95-7.70(16H, m), 8.35-8.49(1H, m)

[0132] 実施例10

実施例9と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-[4-[2, 2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR(CDC1₂, δ): 0.88(12H, d, J=7.5Hz), 1.16-1.32(3H, m), 1.72-1.92(2H, m), 2.08-2.58(8H, m), 3.36-3.54(4H, m), 4.03-4.32(3H, m), 6.98-7.18(10H, m), 7.29-7.48(3H, m), 7.51(1H, s), 7.63(2H, d, J=8.0Hz), 8.30-8.41(1H, m)

(2) 4-[3-[3-[1-(3-イソブチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR(CDC1₂, δ): 0.83(3H, d, J=8Hz), 0.85(3H, d, J=8Hz), 1.20(3H, t, J=8Hz), 1.65(3H, d, J=8Hz), 1.70-1.92(1H, m), 2.08-2.23(2H, m), 2.28(2H, t, J=8Hz), 2.44(2H, d, J=8Hz), 4.06-4.32(2H, m), 4.10(2H, q, J=8Hz), 5.36(1H, q, J=8Hz), 7.00-7.42(12H, m), 8.36-8.47(1H, m)

(3) 4-[3-[2, 3-ジメチル-4-[1-(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR(CDC1₂, δ): 0.90(6H, d, J=8Hz), 1.20(3H, t, J=7Hz), 1.66(3H, d, J=8Hz), 1.73-1.97(1H, m), 2.10-2.25(2H, m), 2.28(2H, t, J=8Hz), 2.30(3H, s), 2.32(3H, s), 2.47(2H, d, J=8Hz), 4.10(2H, q, J=8Hz), 4.18(2H, t, J=8Hz), 5.34(1H, d, J=7Hz), 6.62(1H, d, J=10Hz), 7.10(1H, d, J=10Hz), 7.13(2H, m)

70

d, J=10Hz), 7.25-7.43(6H, m), 8.28-8.38(1H, m)

(4) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミ]ベンゾイル]インドール-1-イル] -2-ブテン酸エチル

NMR(CDC1₂, δ): 0.88(12H, d, J=8Hz), 1.30(3H, t, J=7Hz), 1.73-1.96(2H, m), 2.44(4H, d, J=8Hz), 3.28(2H, d, d, J=1, 7Hz), 4.20(2H, q, J=7Hz), 5.54(1H, s), 6.00(1H, dt, J=14, 7Hz), 6.73(1H, br. d, J=8Hz), 7.0-7.4(14H, m), 7.45-7.52(1H, m), 7.76(1H, s), 8.36-8.44(1H, m)

(5) 4-[3-[3-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-5-イルメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR(CDC1₂, δ): 1.20(3H, t, J=8Hz), 2.08-2.22(2H, m), 2.30(2H, t, J=8Hz), 3.22(4H, s), 4.08(2H, q, J=8Hz), 4.20(2H, t, J=8Hz), 5.05(2H, s), 6.85-6.96(2H, m), 7.04-7.20(5H, m), 7.25-7.50(6H, m), 7.62(2H, t, J=8Hz), 7.86(1H, t, J=1Hz), 8.35-8.47(1H, m)

[0133] 実施例11

4-[3-[3-(クロロメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル(42.1mg)、4-イソブチルアニリン(18.0mg)および炭酸カリウム(30.3mg)のN、N-ジメチルホルムアミド(5ml)中混合物を50℃で20時間、100℃で2.5時間加熱する。混合物を常法で処理し、薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。クロロホルム、ヘキサンおよび酪酸エチルの混合溶媒(6:1:1)で溶出すると、4-[3-[3-[4-イソブチルフェニル)アミノメチル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル(23mg)が油状物として得られる。

[0134] 実施例12

実施例11と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-[3-[3-イソブチルフェニル)アミノメチル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR(CDC1₂, δ): 0.85(6H, d, J=7Hz), 1.20(3H, t, J=7.5Hz), 1.81(1H, m), 2.1-2.3(2H, m), 2.3-2.5(4H, m), 4.08(2H, q, J=7.5Hz), 4.0-4.2(2H, m), 4.4(2H, s), 6.5-6.7(3H, m), 7.1

71

1 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.3-7.6 (6 H, m), 7.77 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.85 (1H, broad s), 8.4-8.5 (1H, m)

【0135】実施例13

4-[3-[3-(クロロメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル (42.5 mg)、4-イソブチルフェノール (18.3 mg) および炭酸カリウム (30.6 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に混合物を100℃で1時間、50℃で10時間加熱する。混合物を常法で処理し、薄層シリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。酪酸エチルとヘキサンの混合溶媒 (1:2) で溶出すると、4-[3-[3-(4-イソブチルフェノキシメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル (46.7 mg) が油状物として得られる。

NMR (CDCl₃, δ): 0.89 (6H, d, J=7 Hz), 1.21 (3H, t, J=7 Hz), 1.82 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.42 (2H, d, J=7 Hz), 4.10 (2H, q, J=7 Hz), 4.24 (2H, t, J=7 Hz), 5.14 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8 Hz), 7.08 (2H, d, J=8 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.65 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.78 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.90 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

【0136】実施例14

実施例13と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-[3-(3-イソブチルフェノキシメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル
NMR (CDCl₃, δ): 0.89 (6H, d, J=7 Hz), 1.20 (3H, t, J=7 Hz), 1.85 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.44 (2H, d, J=7 Hz), 4.10 (2H, q, J=7 Hz), 4.22 (2H, t, J=7 Hz), 5.15 (2H, s), 6.7-6.9 (3H, m), 7.1-7.3 (1H, m), 7.3-7.6 (5H, m), 7.65 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.78 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.80 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

【0137】実施例15

4-[3-(4-ヒドロキシベンゾイル)インドール-1-イル] 酪酸エチル (0.50 mg)、1-プロモ-2,2-ジメチル-1-(4-イソブチルフェニル)プロパン (0.74 g) および炭酸カリウム (0.59 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に混合物を60℃で20時間攪拌する。反応混合物を濾過し、濾液を酪酸エチルと0.5N塩酸の混合物に注ぐ。有機層を分離し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥す

72

る。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。n-ヘキサンと酪酸エチルの混合溶媒 (5:1) で溶出することによって、4-[3-[4-[2,2-ジメチル-1-(4-イソブチルフェニル)プロピルオキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル (37.6 mg) が油状物として得られる。

NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (6H, d, J=7 Hz), 1.03 (9H, s), 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.74-1.96 (1H, m), 2.10-2.35 (4H, m), 2.45 (2H, d, J=7 Hz), 4.10 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.22 (2H, t, J=7 Hz), 4.81 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=9 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.20-7.45 (5H, m), 7.51 (1H, s), 7.70 (2H, d, J=9 Hz), 8.31-8.41 (1H, m)

【0138】実施例16

実施例15と同様にして下記の化合物を得る。

4-[3-[4-[1-(4-イソブチルフェニル)プロピルオキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル
NMR (CDCl₃, δ): 0.89 (6H, d, J=7 Hz), 1.02 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.75-2.10 (3H, m), 2.15-2.35 (4H, m), 2.46 (2H, d, J=7 Hz), 4.10 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.23 (2H, t, J=7 Hz), 5.10 (1H, t, J=7 Hz), 6.93 (2H, d, J=9 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.22-7.45 (5H, m), 7.53 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=9 Hz), 8.32-8.40 (1H, m)

【0139】実施例17

4-[3-[3,5-ビス(t-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル (300 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を水素化ナトリウム (鉱油中60%分散液、54 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を0℃で加える。混合物を室温で30分間攪拌後、塩化4-イソブチルベンジル (388 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を0℃で加える。反応混合物を0℃で3時間攪拌後、0.1N塩酸と酪酸エチルの混合物中に注ぐ。有機層を分離し、水、重炭酸ナトリウム水溶液および食塩水で順次洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (25 g) クロマトグラフィーに付し、酪酸エチルとヘキサンの混合物で溶出して、4-[3-[3,5-ビス[N-(4-イソブチルベンジル)-N-t-ブ

73

トキシカルポリニルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル (155mg) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.86 (12H, d, J=7Hz), 1.22 (2H, t, J=7.5Hz), 1.40 (18H, s), 1.7-1.9 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.42 (4H, d, J=7Hz), 4.11 (2H, q, J=7.5Hz), 4.21 (2H, t, J=6Hz), 4.76 (4H, s), 7.0-7.2 (9H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.5-7.7 (3H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

[0140] 実施例18

1- (3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジミド塩酸塩 (30mg) を 4- [3- [4- (カルボキシ) (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル (70mg), 4-イソブチルアニリン (20mg) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (20mg) のジクロロメタン (3ml) に混合物を加える。混合物を25℃で4時間攪拌し、酢酸エチルと1N塩酸との間で分配する。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (5g) クロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、4- [3- [4- (4-イソブチルフェニル) - [(4-イソブチルフェニル) カルバモイル] メチル] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル (85mg) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.8-1.0 (12H, m), 1.20 (3H, t, J=7Hz), 1.83 (2H, m), 2.1-2.6 (8H, m), 4.10 (2H, q, J=7Hz), 4.25 (2H, t, J=7Hz), 5.72 (1H, s), 7.0-7.6 (14H, m), 7.82 (2H, d, J=9Hz), 8.3-8.5 (2H, m)

[0141] 実施例19

実施例18と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4- [3- [4- [(4-イソブチルフェニル) (フェニルカルバモイル) メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0.86 (6H, d, J=7Hz), 1.21 (3H, t, J=7Hz), 1.85 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.48 (2H, d, J=7Hz), 4.10 (2H, q, J=7Hz), 4.25 (2H, t, J=7Hz), 5.72 (1H, s), 7.1-7.6 (15H, m), 7.83 (2H, d, J=9Hz), 8.36 (2H, m)

(2) 4- [3- [4- [(4-イソブチルフェニル) (t-ブチルカルバモイル) メトキシ] ベンゾイル] イ

74

ンドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (6H, d, J=7Hz), 1.21 (3H, t, J=7Hz), 1.46 (9H, s), 1.87 (1H, m), 2.1-2.5 (4H, m), 2.47 (2H, d, J=7Hz), 4.11 (2H, q, J=7Hz), 4.26 (2H, t, J=7Hz), 5.48 (1H, s), 6.45 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=9Hz), 7.17 (2H, d, J=9Hz), 7.2-7.5 (3H, m), 7.42 (2H, d, J=9Hz), 7.55 (1H, s), 7.83 (2H, d, J=9Hz), 8.37 (1H, m)

(3) 4- [3- [4- [(4-イソブチルフェニル) (N-ジメチルカルボニル) メチル] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0.8-1.0 (9H, m), 1.13 (3H, t, J=7Hz), 1.20 (3H, t, J=7Hz), 1.38 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.49 (2H, d, J=7Hz), 3.2-3.5 (4H, m), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 4.26 (2H, t, J=7Hz), 5.90 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=9Hz), 7.20 (2H, d, J=9Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.45 (2H, d, J=9Hz), 7.58 (1H, s), 7.84 (2H, d, J=9Hz), 8.40 (1H, m)

(4) 4- [3- [3- [(4-イソブチルフェニル) [(4-イソブチルフェニル) カルバモイル] メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.20 (3H, t, J=7Hz), 1.7-2.0 (2H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.4-2.5 (4H, m), 4.0-4.2 (4H, m), 4.95 (1H, s), 6.91 (1H, m), 7.0-7.5 (14H, m), 7.53 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m), 8.72 (1H, s)

(5) 4- [3- [3- [(4-イソブチルフェニル) (フェニルカルバモイル) メチルアミノ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0.89 (6H, d, J=7Hz), 1.20 (3H, t, J=7Hz), 1.7-2.0 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.45 (2H, d, J=7Hz), 4.0-4.2 (4H, m), 4.95 (1H, s), 6.93 (1H, m), 7.0-7.5 (15H, m), 7.53 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m), 8.75 (1H, s)

(6) 4- [3- [3- [(4-イソブチルフェニル) (t-ブチルカルバモイル) メチルアミノ] ベンゾイ

75

ル] インドール-1-イル] 酪酸エチル
NMR (CDCl₃, δ): 0. 86 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 20 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 29 (9H, s), 1. 83 (1H, m), 2. 1-2. 4 (4H, m), 2. 45 (2H, d, J = 7 Hz), 4. 08 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 25 (2H, m), 4. 80 (1H, s), 6. 38 (1H, s), 6. 93 (1H, m), 7. 0-7. 5 (10H, m), 7. 62 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(7) 4- [3- [3- [(4-イソブチルフェニル) (ジエチルカルバモイル) メチルアミノ] ペンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0. 85 (6H, d, J = 7 Hz), 0. 92 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 08 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 81 (1H, m), 2. 1-2. 4 (4H, m), 2. 42 (2H, d, J = 7 Hz), 3. 2-3. 5 (4H, m), 4. 08 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 23 (2H, m), 5. 30 (1H, s), 6. 88 (1H, m), 7. 0-7. 5 (10H, m), 7. 62 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(8) 4- [3- [3- [(4-イソブチルフェニル) [(4-イソブチルフェニル) カルバモイル] メトキシ] ペンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル
NMR (CDCl₃, δ): 0. 82-0. 95 (12H, m), 1. 19 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 70-1. 95 (2H, m), 2. 08-2. 35 (4H, m), 2. 38-2. 50 (4H, m), 4. 08 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 19 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 70 (1H, s), 7. 05-7. 22 (5H, m), 7. 29-7. 56 (1H, m), 8. 36-8. 48 (1H, m)

(9) 4- [3- [3- (4-イソブチルフェニル) (フェニルカルバモイル) メトキシ] ペンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0. 88 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 18 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 72-1. 96 (2H, m), 2. 08-2. 35 (4H, m), 2. 46 (2H, t, J = 7 Hz), 4. 08 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 18 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 71 (1H, s), 7. 08-7. 62 (17H, m), 8. 38, 8. 50 (2H, m)

(10) 4- [3- [3- (4-イソブチルフェニル) (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ペンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0. 88 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 20 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 35 (9H, s), 1. 75-1. 97 (1H, m), 2. 12-2. 37 (4H, m), 2. 45 (2H,

76

d, J = 7 Hz), 4. 09 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 25 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 46 (1H, s), 6. 52 (1H, s), 7. 07-7. 19 (3H, m), 7. 30-7. 48 (8H, m), 7. 51 (1H, s), 8. 37-8. 47 (1H, m)

(11) 4- [3- [3- (ジエチルカルバモイル) (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ペンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル

10 NMR (CDCl₃, δ): 0. 83-0. 98 (9H, m), 1. 08 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 21 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 75-1. 98 (1H, m), 2. 12-2. 38 (4H, m), 2. 48 (2H, d, J = 7 Hz), 3. 26-3. 45 (4H, m), 4. 10 (2H, q, J = 7 Hz), 4. 27 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 92 (1H, s), 7. 13-7. 50 (11H, m), 7. 62 (1H, s), 8. 40-8. 50 (1H, m)

[0142] 実施例20

20 4- [3- [4- [(ベンジルオキシカルボニル) (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ペンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル (0. 36g) を1, 4-ジオキサン (10ml) とエタノール (10ml) の混合物に溶解し、10%パラジウム炭 (0. 2g) を加える。混合物を水素気圧下25℃で2時間攪拌する。触媒を除去し、溶媒を留去して、4- [3- [4- [(カルボキシ) (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ペンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル (0. 23g) を粉末として得る。

30 NMR (CDCl₃, δ): 0. 90 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 88 (1H, m), 2. 1-2. 4 (4H, m), 2. 50 (2H, d, J = 7 Hz), 4. 29 (2H, t, J = 7 Hz), 5. 70 (1H, s), 7. 06 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 20 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 2-7. 5 (3H, m), 7. 52 (2H, d, J = 9 Hz), 7. 58 (1H, s), 7. 82 (2H, d, J = 9 Hz), 8. 38 (1H, m)

[0143] 実施例21

40 実施例20と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4- [3- [3- [(カルボキシ) (4-イソブチルフェニル) メチルアミノ] ペンゾイル] インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0. 88 (6H, d, J = 7 Hz), 1. 21 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 35 (1H, m), 4. 1-4. 3 (2H, m), 5. 06 (1H, s), 6. 75-6. 9 (1H, m), 7. 0-7. 5 (10H, m), 7. 60 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(2) 4- [3- [3- [(カルボキシ) (4-イソ

ブチルフェニル] メトキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酢酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (6H, d, J=7Hz), 1.22 (3H, t, J=7Hz), 1.76-1.98 (1H, m), 2.15-2.36 (2H, m), 2.38-2.55 (4H, m), 4.02-4.36 (4H, m), 5.62 (1H, s), 7.16-7.60 (12H, m), 8.46-8.56 (1H, m)

[0144] 実施例22

3-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]プロピオン酸エチルの1, 4-ジオキサン(8ml)-メタノール(2ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え、混合物を25℃で5時間撹拌する。有機溶媒を留去し、残留物を1N塩酸で酸性(pH2)とし、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残留物をシリカゲル(20g)クロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、3-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]プロピオン酸(375mg)を油状物として得る。

NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.82 (2H, m), 2.42 (4H, d, J=7Hz), 2.85 (2H, t, J=6Hz), 4.38 (2H, t, J=6Hz), 5.52 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=7.5Hz), 7.0-7.4 (6H, m), 7.08 (4H, d, J=8Hz), 7.25 (4H, d, J=8Hz), 7.52 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

[0145] 実施例23

実施例22と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 5-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]吉草酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.87 (12H, d, J=7Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 1.7-2.0 (4H, m), 2.34 (2H, t, J=6Hz), 2.44 (4H, d, J=7Hz), 4.10 (2H, t, J=6Hz), 5.5 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=7.5Hz), 7.0-7.4 (6H, m), 7.10 (4H, d, J=8Hz), 7.25 (4H, d, J=8Hz), 7.48 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

(2) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酢酸

NMR (CDCl₃, δ), 0.88 (12H, d, J 50

=7Hz), 1.82 (2H, m), 2.12 (2H, 五重線, J=6Hz), 2.32 (2H, t, J=6Hz), 2.42 (4H, d, J=7Hz), 3.96 (1H, s), 4.12 (1H, t, J=6Hz), 5.39 (1H, s), 6.34 (1H, dd, J=1, 7.5Hz), 6.49 (1H, br. s), 6.61 (1H, d, J=7.5Hz), 6.76 (1H, s), 6.9-7.4 (4H, m), 7.05 (4H, d, J=8Hz), 7.20 (4H, d, J=8Hz), 7.48 (1H, d, J=7.5Hz)

(3) 4-[3-[3-[4-イソブチルベンジル]アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酢酸
NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.84 (1H, m), 2.17 (2H, 五重線, J=7Hz), 2.35 (2H, t, J=7Hz), 2.45 (2H, d, J=7Hz), 4.21 (2H, t, J=7Hz), 4.33 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=7.5Hz), 7.0-7.4 (10H, m), 7.55 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

(4) 4-[3-[3-[4-イソブチルフェニル]アミノメチル]ベンゾイル]インドール-1-イル]酢酸
NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.80 (1H, m), 2.1-2.3 (4H, m), 2.39 (2H, d, J=7Hz), 4.27 (2H, t, J=6Hz), 4.37 (2H, s), 6.76 (2H, d, J=8Hz), 7.02 (2H, d, J=8Hz), 7.2-7.6 (6H, m), 7.78 (1H, d, J=7Hz), 7.90 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

(5) 4-[3-[3-[4-イソブチルフェニル]アミノメチル]ベンゾイル]インドール-1-イル]酢酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.82 (1H, m), 2.1-2.3 (4H, m), 2.39 (2H, d, J=7Hz), 4.23 (2H, t, J=6Hz), 4.39 (2H, s), 6.5-6.7 (3H, m), 7.13 (1H, t, J=7.5Hz), 7.2-7.6 (6H, m), 7.76 (1H, d, J=7.5Hz), 7.88 (1H, br. s), 8.4-8.5 (1H, m)

(6) 4-[3-[3,5-ビス[N-(4-イソブチルベンジル)-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酢酸
NMR (CDCl₃, δ): 0.86 (12H, d, J=7Hz), 1.39 (18H, s), 1.81 (2H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.42 (4H, d, J=7Hz), 4.23 (2H, t, J=6Hz), 4.75 (4H, s), 7.0-7.2 (9H,

m), 7. 2-7. 5 (3H, m), 7. 49 (2H, d, J=2 Hz), 7. 59 (1H, s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(7) 4-[3-[5-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]-2-フロイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ): 0. 81 (12H, d, J=7 Hz), 1. 71 (2H, m), 1. 9-2. 0 (2H, m), 2. 0-2. 2 (2H, m), 2. 30 (4H, d, J=7 Hz), 4. 30 (2H, m), 6. 12 (1H, d, J=8 Hz), 6. 76 (4H, d, J=8 Hz), 7. 00 (4H, d, J=8 Hz), 7. 3-7. 5 (5H, m), 7. 8-7. 9 (1H, m), 7. 93 (1H, s), 8. 5-8. 6 (1H, m)

(8) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ): 0. 89 (12H, d, J=7. 5 Hz), 1. 85 (2H, m), 2. 17 (2H, m), 2. 28-2. 50 (6H, m), 4. 20 (2H, t, J=7. 5 Hz), 5. 51 (1H, s), 6. 78 (1H, br. d), 7. 00-7. 48 (15H, m), 8. 45 (1H, m)

(9) 4-[3-[3-[2, 2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ): 0. 82 (12H, d, J=7. 5 Hz), 1. 65-1. 96 (2H, m), 2. 10-2. 30 (2H, m), 2. 30-2. 45 (6H, m), 3. 39 (2H, d, J=7. 5 Hz), 4. 15-4. 32 (3H, m), 7. 00 (4H, d, J=8. 0 Hz), 7. 10 (4H, d, J=8. 0 Hz), 7. 18-7. 48 (6H, m), 7. 48-7. 62 (2H, m), 8. 30-8. 42 (1H, m)

(10) 4-[3-[4-[2, 2-ビス(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ): 0. 88 (12H, d, J=7. 5 Hz), 1. 70-1. 92 (2H, m), 2. 10-2. 30 (2H, m), 2. 30-2. 50 (6H, m), 3. 38 (2H, d, J=7. 5 Hz), 4. 10-4. 34 (3H, m), 6. 93-7. 18 (10H, m), 7. 28-7. 45 (3H, m), 7. 50 (1H, s), 7. 62 (2H, d, J=8. 0 Hz), 8. 30-8. 40 (1H, m)

(11) 4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ): 0. 89 (12H, d, J=7 Hz), 1. 84 (2H, m), 2. 11 (2H, 五重線, J=7 Hz), 2. 30 (2H, t, J=7 Hz), 2. 44 (4H, d, J=7 Hz), 4. 10 (2H, t, J=7 Hz), 4. 66 (4H, s), 6. 91 (1H, br. d, J=7. 5 Hz), 7. 1-7. 5 (15H), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(12) 4-[3-[3-[4-(4-イソブチルフェニル)メチル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸
NMR (CDCl₃, δ): 0. 88 (6H, d, J=7 Hz), 1. 81 (1H, m), 2. 19 (2H, 五重線, J=7 Hz), 2. 3-2. 5 (4H, m), 4. 24 (2H, t, J=7 Hz), 5. 13 (2H, s), 6. 89 (2H, d, J=8 Hz), 7. 06 (2H, d, J=8 Hz), 7. 3-7. 5 (3H, m), 7. 5-7. 6 (2H, m), 7. 62 (1H, br. d, J=7. 5 Hz), 7. 77 (1H, br. d, J=7. 5 Hz), 7. 88 (1H, br. s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(13) 4-[3-[3-[3-(4-イソブチルフェニル)メチル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸
NMR (CDCl₃, δ): 0. 88 (6H, d, J=7 Hz), 1. 84 (1H, m), 2. 18 (2H, 五重線, J=7 Hz), 2. 36 (2H, t, J=7 Hz), 2. 44 (2H, d, J=7 Hz), 4. 22 (2H, t, J=7 Hz), 5. 14 (2H, s), 6. 7-6. 9 (3H, m), 7. 1-7. 3 (1H, m), 7. 3-7. 6 (5H, m), 7. 63 (1H, d, J=7. 5 Hz), 7. 77 (1H, d, J=7. 5 Hz), 7. 88 (1H, br. s), 8. 4-8. 5 (1H, m)

(14) 4-[3-[4-[2, 2-ジメチル-1-(4-イソブチルフェニル)プロピルオキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ): 0. 87 (6H, d, J=7 Hz), 1. 02 (9H, s), 1. 83 (1H, m), 2. 18 (2H, m), 2. 38 (2H, m), 2. 43 (2H, d, J=7 Hz), 4. 21 (2H, t, J=7 Hz), 4. 79 (1H, s), 6. 88 (2H, d, J=8 Hz), 7. 07 (2H, d, J=8 Hz), 7. 21 (2H, d, J=8 Hz), 7. 2-7. 5 (3H, m), 7. 52 (1H, s), 7. 70 (2H, d, J=8 Hz), 8. 32 (1H, m)

(15) 4-[3-[4-[1-(4-イソブチルフェニル)プロピル]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸

NMR (CDCl₃, δ): 0. 88 (6H, d, J=7 Hz), 1. 00 (3H, t, J=7. 5 Hz), 1. 75-2. 10 (3H, m), 2. 12-2. 28 (2H, m), 2. 32-2. 50 (4H, m), 4.

81

2.3 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.08 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.92 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.13-7.45 (5H, m), 7.54 (1H, s), 7.73 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.38-8.48 (1H, m)

(16) 4-[3-[3-[1-(3-イソブチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.70 (3H, d, $J=8\text{Hz}$), 0.74 (3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1.60 (3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1.62-1.80 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.40 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 4.30 (2H, m), 5.58 (1H, q, $J=8\text{Hz}$), 7.00-7.45 (10H, m), 7.75 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$)

(17) 4-[3-[2, 3-ジメチル-4-(1-イソブチルフェニル)エトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.85 (6H, d, $J=8\text{Hz}$), 1.58 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.70-2.05 (3H, m), 2.18 (3H, s), 2.19-2.23 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.44 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 4.24 (2H, q, $J=8\text{Hz}$), 5.52 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.20-7.32 (2H, m), 7.45 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 8.18 (1H, dd, $J=2.10\text{Hz}$)

(18) 4-[3-[4-(1-イソブチルフェニル) [(4-イソブチルフェニル)カルバモイル]メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 8.3-8.4 (2H, m), 7.83 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.0-7.6 (14H, m), 5.71 (1H, s), 4.25 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.1-2.6 (8H, m), 1.83 (2H, m), 0.8-1.0 (12H, m)

(19) 4-[3-[4-(1-イソブチルフェニル) (フェニルカルバモイル)メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.85 (1H, m), 2.1-2.5 (4H, m), 2.45 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.25 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.73 (1H, s), 7.0-7.6 (15H, m), 7.82 (2H, d,

82

$J=9\text{Hz}$), 8.38 (2H, m)

(20) 4-[3-[4-(1-イソブチルフェニル) (t-ブチルカルバモイル)メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.35 (9H, s), 1.86 (1H, m), 2.1-2.5 (4H, m), 2.48 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.28 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.50 (1H, s), 6.45 (1H, s), 7.05 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.3-7.5 (3H, m), 7.42 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.55 (1H, s), 7.83 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.37 (1H, m)

(21) 4-[3-[4-(1-イソブチルフェニル) (ジエチルカルバモイル)メトキシ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.8-1.0 (9H, m), 1.10 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.85 (1H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.50 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.2-3.5 (4H, m), 4.26 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.96 (1H, s), 7.10 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.2-7.4 (3H, m), 7.43 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.55 (1H, s), 7.82 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.39 (1H, m)

(22) 4-[3-[3-[4-イソブチルフェニル] [(4-イソブチルフェニル)カルバモイル]メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.85 (12H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 4.1-4.3 (2H, m), 5.25 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.9-7.7 (14H, m), 7.86 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 10.30 (1H, s)

(23) 4-[3-[3-[4-イソブチルフェニル] (フェニルカルバモイル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.85 (6H, m), 1.72 (1H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.42 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.1-4.3 (2H, m), 5.25 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.9-7.7 (15H, m), 7.88 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 10.38 (1H, s)

(24) 4-[3-[3-[4-イソブチルフェニル

83

ル) (t-ブチルカルバモイル) メチルアミノ] ベンゾ
イル] インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 8.48 (1H, m),
7.64 (1H, s), 7.1-7.5 (10H,
m), 6.83 (1H, m), 4.87 (1H, s),
4.2-4.4 (2H, m), 2.49 (2H, d, J
=7 Hz), 2.1-2.4 (4H, m), 1.85
(1H, m), 1.30 (9H, s), 8.89 (6
H, d, J=7 Hz)

(25) 4-[3-[3-[4-イソブチルフェニ
ル] (ジエチルカルバモイル) メチルアミノ] ベンゾ
イル] インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.85 (6H, d, J=
7 Hz), 1.02 (3H, t, J=7 Hz), 1.2
3 (3H, t, J=7 Hz), 1.82 (1H, m),
2.0-2.4 (4H, m), 2.43 (2H, d, J
=7 Hz), 3.1-3.7 (4H, m), 4.3-
4.5 (2H, m), 5.43 (1H, s), 6.93
(1H, m), 7.1-7.5 (10H, m), 7.5
8 (1H, s), 8.48 (1H, m)

(26) 4-[3-[3-[シアン] (4-イソ
ブチルフェニル) メチルアミノ] ベンゾ
イル] インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (6H, d, J=
7 Hz), 1.87 (1H, m), 2.1-2.5 (4
H, m), 2.50 (2H, d, J=7 Hz), 4.2
6 (2H, t, J=7 Hz), 5.43 (1H, s),
6.93 (1H, m), 7.1-7.5 (10H,
m), 7.75 (1H, s), 8.45 (1H, m)

(27) 4-[3-[3-[4-イソブチルフェニ
ル] (4-イソブチルフェニル) カルバモイル] メ
トキシ] ベンゾイル] インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.80-0.94 (12
H, m), 1.68-1.95 (2H, m), 2.2
-2.36 (4H, m), 2.38-2.50 (4H,
m), 4.28 (2H, t, J=7 Hz), 5.91
(1H, s), 7.04-7.60 (16H, m),
8.36-8.50 (1H, m)

(28) 4-[3-[3-[4-イソブチルフェニ
ル] (フェニルカルバモイル) メトキシ] ベンゾ
イル] インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (6H, d, J=
7 Hz), 1.72-1.95 (1H, m), 2.10
-2.37 (6H, m), 2.45 (2H, d, J=7
Hz), 4.26 (2H, t, J=7 Hz), 5.88
(1H, s), 7.08-7.60 (17H, m),
8.40-8.50 (2H, m)

(29) 4-[3-[3-[t-ブチルカルバモ
イル] (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾ
イル] インドール-1-イル] 酸

84

NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (6H, d, J=
7 Hz), 1.32 (9H, s), 1.74-1.95
(1H, m), 2.18-2.38 (4H, m), 2.
45 (2H, d, J=7 Hz), 4.39 (2H, t,
J=7 Hz), 5.81 (1H, s), 6.53 (1
H, s), 7.10-7.20 (3H, m), 7.30
-7.53 (8H, m), 7.63 (1H, s), 8.
46-8.56 (1H, m)

(30) 4-[3-[3-[ジエチルカルバモ
イル] (4-イソブチルフェニル) メトキシ] ベンゾ
イル] インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.82-1.02 (9
H, m), 1.10 (3H, t, J=7 Hz), 1.7
2-1.96 (1H, m), 2.10-2.37 (4
H, m), 2.45 (2H, d, J=7 Hz), 3.2
8-3.50 (4H, m), 4.40 (2H, t, J=
7 Hz), 6.12 (1H, s), 7.10-7.22
(3H, m), 7.28-7.50 (8H, m), 7.
60 (1H, s), 8.43-8.53 (1H, m)

(31) (E)-4-[3-[3-[ビス (4-イソ
ブチルフェニル) メチルアミノ] ベンゾ
イル] インドール-1-イル] -2-ブテン酸

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.83 (12H,
d, J=8 Hz), 1.62-1.90 (21H,
m), 2.38 (4H, d, J=8 Hz), 3.27
(2H, d, J=7 Hz), 5.65 (1H, d, J=
7 Hz), 6.24 (1H, dt, J=1.4, 7H
z), 6.87 (1H, d, J=8 Hz), 6.97
(1H, d, J=8 Hz), 7.05-7.50 (13
H, m), 7.78 (1H, d, J=8 Hz), 8.2
4 (1H, d, J=8 Hz)

(32) 4-[3-[3-[ビス (4-クロロフェ
ニル) メチルアミノ] ベンゾ
イル] インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ): 2.0-2.
4 (4H, m), 4.18 (2H, t, J=7 Hz),
5.50 (1H, s), 6.7-6.8 (1H, m),
7.00 (1H, s), 7.1-7.5 (14H,
m), 8.35-8.45 (1H, m)

(33) 4-[3-[3-[N-ベンジル-N-[1
-(4-イソブチルフェニル) プロピル] アミノ] ベ
ンゾイル] インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.87 (6H, d, J=
7 Hz), 1.05 (3H, t, J=7 Hz), 1.7
-1.9 (1H, m), 2.0-2.2 (4H, m),
2.3-2.5 (4H, m), 4.08 (2H, t, J
=7 Hz), 4.37 (2H, d, J=8 Hz), 5.
04 (1H, t, J=7 Hz), 7.0-7.4 (17
H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

(34) 4-[3-[3-[N-[1-(4-イソ
ブチルフェニル) プロピル] アミノ] ベ
ンゾイル] インドール-1-イル] 酸

チルフェニル) プロピル-N-エチルアミノ) ベンゾイル
[インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃ - CD₃OD, δ): 0.89 (6H, d, J=7Hz), 0.95-1.10 (6H, m), 1.75-2.41 (2H, m), 2.46 (2H, d, J=7Hz), 3.27 (2H, q, J=7Hz), 4.50 (2H, t, J=7Hz), 4.90 (2H, t, J=7Hz), 7.05-7.60 (10H, m), 7.62 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.30-8.40 (1H, m)

(35) 4-[3-[3-[N-[1-(4-イソブチルフェニル)プロピル]-N-メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (6H, d, J=7Hz), 0.98 (3H, t, J=7Hz), 1.72-2.28 (5H, m), 2.30-2.50 (4H, m), 2.75 (3H, s), 4.23 (2H, t, J=7Hz), 4.89 (1H, t, J=7Hz), 6.97-7.48 (11H, m), 7.62 (1H, s), 8.40-8.50 (1H, m)

(36) 4-[3-[3-[N-[2,2-ジメチル-1-(4-イソブチルフェニル)プロピル]-N-メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.87 (6H, d, J=7Hz), 1.17 (9H, s), 1.72-1.94 (1H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.32-2.47 (4H, m), 2.90 (3H, s), 4.24 (2H, t, J=7Hz), 4.79 (1H, s), 6.98-7.46 (11H, m), 7.62 (1H, s), 8.40-8.50 (1H, m)

(37) 4-[3-[3-[N-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチル]-N-メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.89 (12H, d, J=7Hz), 1.73-1.97 (2H, m), 2.07-2.26 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7Hz), 2.45 (4H, d, J=7Hz), 2.78 (3H, s), 4.20 (7H, t, J=7Hz), 6.19 (1H, s), 6.90-7.20 (10H, m), 7.25-7.42 (5H, m), 7.54 (1H, s), 8.40-8.50 (1H, m)

(38) 4-[3-[3-[N-ベンジル-N-[1-(4-イソブチルフェニル)エチル]アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸

NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.59 (3H, d, J=7Hz), 1.70-1.94 (1H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.31 (2H, t, J=7Hz), 2.42 (2H, d, J=7Hz), 3.95-4.22 (2H, m), 4.48 (2H, s), 5.34 (1H, m), 4.48 (2H, s), 5.34 (1H, m), 4.48 (2H, s), 5.34 (1H, m)

q, J=7Hz), 6.90-7.42 (17H, m), 8.38-8.48 (1H, m)

(39) 4-[3-[3-(10.11-ジヒドロ-5H-ジベンズ[b, f]アゼピン-5-イル-メチル)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.9-2.1 (2H, m), 2.20 (2H, t, J=8Hz), 3.60 (4H, s), 4.30 (2H, t, J=8Hz), 5.05 (2H, s), 6.89 (2H, t, J=8Hz), 7.04-7.70 (12H, m), 7.82 (2H, d, J=10Hz), 8.26 (1H, dd, J=1, 10Hz)

[0146] 実施例24

4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸 (3.60g) のエタノール (30ml) 溶液に重炭酸ナトリウム水溶液 (7ml) を加える。濾過後、溶液を減圧下に除去して、4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸ナトリウム (3.68g) を黄色固形物として得る。

mp: 118-125°C

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.83 (12H, d, J=7.5Hz), 1.78 (2H, m), 1.94 (4H, m), 2.38 (4H, d, J=7.5Hz), 4.25 (2H, m), 5.65 (1H, d, J=7.5Hz), 6.75 (1H, d, J=7.5Hz), 6.8-7.0 (2H, m), 7.10 (2H, d, J=8Hz), 7.35 (2H, d, J=8Hz), 7.1-7.3 (3H, m), 7.68 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.25 (1H, m)

[0147] 実施例25

4-[3-[3,5-ビス[N-(4-イソブチルベンジル)-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸 (1.02g) のトルエン (10ml) 溶液に4N塩化水素-1,4-ジオキサラン (30ml) を25°Cで加える。混合物を25°Cで1時間攪拌後、ヘキサンを加える。析出物を濾過し、イソプロピルエーテルとヘキサンを洗浄して、4-[3,5-ビス[(4-イソブチルベンジル)アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酸2塩酸塩 (688mg) を白色粉末として得る

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.82 (12H, d, J=7Hz), 1.79 (2H, m), 2.02 (2H, 五重線, J=6Hz), 2.26 (2H, t, J=6Hz), 2.42 (4H, d, J=7Hz), 4.28 (2H, t, J=6Hz), 4.35 (4H, s), 6.78 (1H, br. s), 6.91 (2H, br. s), 7.14 (4H, d, J=8Hz), 7.33 (4H, d, J=8Hz), 7.2-7.5 (2

H, m), 7.65 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.23 (1H, m)

[0148] 実施例26

鉱油中60%水素化ナトリウム(0.13g)を4-[3-(3-*t*-ブトキシカルボニルアミノベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸(0.47g)のN,N-ジメチルホルムアミド(7ml)溶液に加える。混合物を0℃で1時間攪拌する。この混合物に臭化ベンジル(0.95g)を加え混合物を室温で20時間攪拌する。混合物を氷水-0.5N塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。残留物をシリカゲル(30g)クロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(5:1)で溶出して、4-[3-[3-(*N*-ベンジル-*N*-*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸ベンジル(325mg)を油状物として得る。

NMR(CDCl₃, δ): 1.42 (9H, s), 2.12-2.43 (4H, m), 4.21 (2H, t, J=7Hz), 4.90 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.17-7.47 (15H, m), 7.5-7.8 (3H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

[0149] 実施例27

4-[3-[3-(ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸(150mg)とジイソビルエチルアミン(129mg)のジクロロメタン(3ml)溶液に臭化ベンジル(171mg)を加える。混合物を室温で3日間攪拌後、濃縮する。残留物を酢酸エチルに溶解する。溶液を0.5N塩酸と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲル(10g)クロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(5:1)で溶出して、4-[3-[3-[*N*-ベンジル-*N*-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸ベンジル(30mg)を粉末として得る。

NMR(CDCl₃, δ): 0.83 (12H, d, J=7Hz), 1.6-1.9 (2H, m), 2.0-2.15 (2H, m), 2.28 (2H, t, J=7Hz), 2.39 (4H, d, J=7Hz), 4.00 (2H, t, J=7Hz), 4.62 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.9-7.4 (26H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

[0150] 実施例28

1,4-ジオキサン中4N塩酸(2ml)を4-[3-[3-[*N*-ベンジル-*N*-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸ベンジル(0.31g)の1,4-ジオキサン(2ml)溶液に加える。混合物を室温で1時間攪拌後、濃縮

する。残留物を酢酸エチルに溶解する。溶液を重炭酸ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、4-[3-(3-ベンジルアミノベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸ベンジル(258mg)を油状物として得る。

NMR(CDCl₃, δ): 2.1-2.3 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7Hz), 4.17 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 7.1-7.45 (16H, m), 7.49 (1H, s), 8.4-8.5 (1H, m)

[0151] 実施例29

4-[3-(3-ベンジルアミノベンゾイル)インドール-1-イル]酪酸ベンジル(88mg)とジイソビルエチルアミン(45mg)のジクロロメタン(3ml)溶液に1-プロモ-1-(4-イソブチルフェニル)プロパン(90mg)のジクロロメタン(1ml)溶液を加える。混合物を室温で24時間攪拌後、濃縮する。残留物を酢酸エチルに溶解する。溶液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲル(5g)クロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(4:1)で溶出して、4-[3-[3-[*N*-ベンジル-*N*-[1-(4-イソブチルフェニル)プロピル]アミノ]ベンジル]インドール-1-イル]酪酸ベンジル(30mg)を油状物として得る。

NMR(CDCl₃, δ): 0.85 (6H, d, J=7Hz), 1.03 (3H, t, J=7Hz), 1.7-1.9 (1H, m), 2.0-2.2 (4H, m), 2.31 (2H, t, J=7Hz), 2.41 (2H, d, J=7Hz), 4.06 (2H, t, J=7Hz), 4.37 (2H, d, J=8Hz), 5.0-5.1 (3H, m), 7.0-7.4 (22H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

[0152] 実施例30

実施例29と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-[3-[*N*-[1-(4-イソブチルフェニル)プロピル]-*N*-エチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸エチル

NMR(CDCl₃, δ): 0.88 (6H, d, J=7Hz), 0.95-1.08 (6H, m), 1.22 (3H, t, J=7Hz), 1.72-2.47 (7H, m), 2.45 (2H, d, J=7Hz), 3.20 (2H, q, J=7Hz), 4.11 (2H, q, J=7Hz), 4.23 (2H, t, J=7Hz), 4.91 (1H, t, J=7Hz), 6.97-7.50 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.40-8.50 (1H, m)

(2) 4-[3-[3-[*N*-[1-(4-イソブチルフェニル)プロピル]-*N*-メチルアミノ]ベンゾイル]

ル] インドール-1-イル] 酪酸メチル
NMR (CDCl₃, δ): 0.89 (6H, d, J=7 Hz), 1.00 (3H, t, J=7 Hz), 1.74-2.38 (7H, m), 2.43 (2H, d, J=7 Hz), 2.75 (3H, s), 3.65 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=7 Hz), 4.91 (1H, t, J=7 Hz), 6.98-7.45 (11H, m), 7.62 (1H, s), 8.40-8.50 (1H, m)

(3) 4-[3-[3-[N-[2,2-ジメチル-1-(4-イソブチルフェニル)プロピル]-N-メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (6H, d, J=7 Hz), 1.14-1.28 (9H, m), 1.72-1.95 (1H, m), 2.10-2.36 (4H, m), 2.42 (2H, d, J=7 Hz), 2.90 (1H, s), 4.10 (2H, q, J=7 Hz), 4.23 (2H, t, J=7 Hz), 4.79 (1H, s), 6.98-7.47 (11H, m), 7.62 (1H, s), 8.40-8.50 (1H, m)

(4) 4-[3-[3-[N-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチル]-N-メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 0.90 (12H, d, J=7 Hz), 1.20 (3H, t, J=7 Hz), 1.75-1.98 (2H, m), 2.08-2.34 (4H, m), 2.46 (4H, d, J=7 Hz), 2.79 (3H, s), 4.03-4.26 (4H, m), 6.19 (1H, s), 6.92-7.20 (10H, m), 7.25-7.45 (5H, m), 7.55 (1H, s), 8.40-8.50 (1H, m)

(5) 4-[3-[3-[N-ベンジル-N-[1-(4-イソブチルフェニル)エチル]アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸ベンジル

NMR (CDCl₃, δ): 0.88 (6H, d, J=7 Hz), 1.61 (3H, d, J=7 Hz), 1.72-1.95 (1H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.30 (2H, t, J=7 Hz), 2.43 (2H, d, J=7 Hz), 4.04 (2H, m), 4.47 (2H, s), 5.09 (2H, s), 5.35 (1H, t, J=7 Hz), 1.9-7.4 (22H, m), 8.38-8.48 (1H, m)

[0153] 実施例31

4-[3-[3-[N-ベンジル-N-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチル]アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸ベンジル (24mg) をメタノール (3ml) と1,4-ジオキサン (3ml) の混合物に溶解し、10%パラジウム炭 (12mg) を加える。混合物を水素雰囲気下室温で5時間攪拌する。触媒

を濾去し、濾液を濃縮する。残留物をシリカゲル (2g) クロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (50:1) で溶出して、4-[3-[3-[N-ベンジル-N-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチル]アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸を粉末として得る (14mg)。

NMR (CDCl₃, δ): 0.82 (12H, d, J=7 Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.2-2.45 (6H, m), 4.03 (2H, t, J=7 Hz), 4.63 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.9-7.4 (21H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

[0154] 実施例32

4-[3-[3-アミノベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸 (0.32g) をビス (トリメチルシリル) アセトアミド (0.25ml) のジクロロメタン (10ml) 溶液に室温で溶解する。この溶液に塩化ヘキサメチレンイミノカルボニル (0.48g) を加える。溶液を3時間還流後、室温まで冷却する。これに3-ジメチルアミノプロピルアミン (1ml) を加える。混合物を5分間攪拌し、濃縮する。残留物を0.5N塩酸と酢酸エチルの混合物に溶解する。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残留物をシリカゲル (30g) クロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して、4-[3-[3-(ヘキサメチレンイミノカルボニルアミノ)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸 (0.24g) を油状物として得る。

NMR (CDCl₃+CD₃OD, δ): 1.6-1.9 (8H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 3.55 (4H, t, J=7 Hz), 4.32 (2H, t, J=7 Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.35-8.45 (1H, m)

[0155] 実施例33

実施例9と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-[3-(フェノキシジアン-10-イルメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル
NMR (CDCl₃, δ): 1.22 (3H, t, J=8 Hz), 2.00-2.15 (2H, m), 2.28 (2H, t, J=8 Hz), 4.00-4.20 (4H, m), 4.90 (2H, s), 6.37 (2H, d, J=1, 8 Hz), 6.66-6.80 (6H, m), 7.28-7.45 (6H, m), 7.53 (2H, dd, J=1, 8 Hz), 7.7-7.8 (2H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

(2) 4-[3-[3-(フェノチアジン-10-イルメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル] 酪酸エチル

NMR (CDCl₃, δ): 1.25 (3H, t, J=

91

8 Hz), 1.98-2.16 (2H, m), 2.27 (2H, t, J=8 Hz), 4.10-4.20 (4H, m), 5.20 (2H, s), 6.68 (2H, d, J=8 Hz), 6.8-7.8 (14H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

【0156】実施例34

実施例22と同様にして下記の化合物を得る。

(1) 4-[3-[3-(フェノキサジン-10-イルメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.85-2.00 (2H, m), 2.20 (2H, t, J=8 Hz), 4.20 (2H, t, J=8 Hz), 5.00 (2H, s), 6.55 (2H, dd, J=1, 8 Hz), 6.64-6.85 (7H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.50-7.75 (3H, m), 8.25 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 8.34 (1H, s)

(2) 4-[3-[3-(フェノチアジン-10-イルメチル)ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.85-2.05 (2H, m), 2.22 (2H, t, J=8 Hz),

92

4.20 (2H, t, J=8 Hz), 5.25 (2H, s), 6.8-7.8 (15H, m), 8.26 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 8.35 (1H, s)

【0157】実施例35

4N塩化水素 (1.5 ml) の酢酸エチル溶液を4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチル]アミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸 (3.0 g) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に加える。混合物を冷蔵庫中16時間静置して、4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチルアミノ]ベンゾイル]インドール-1-イル]酪酸塩を黄色結晶 (3.1 g) として得る。

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.80 (12H, d, J=7 Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.40 (4H, d, J=7 Hz), 4.2-4.4 (2H, m), 5.67 (1H, s), 6.9-7.4 (6H, m), 7.12 (4H, d, J=8 Hz), 7.33 (4H, d, J=8 Hz), 7.62 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.25 (1H, m)

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁸	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 209/12		7329-4C		
403/10		8829-4C		
405/06		8829-4C		
//(C 07 D 403/10				
209:00				
223:00)				
(C 07 D 405/06				
209:00				
307:00)				
(72)発明者 田中 洋和			(72)発明者 橋本 眞志	
土浦市乙戸南1-4-8			東京都板橋区成増5-2-8	